

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica



TESIS DOCTORAL

**Estereoquímica de oxazolonas, expirooxazolonas y
compuestos relacionados**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Inmaculada Arenal de Miguel

DIRECTOR:

Manuel Bernabé Pajares

Madrid, 2015

Inmaculada Arenal de Miguel

TP
1980
077



* 5 3 0 9 8 5 3 2 6 9 *
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

X-53-044122-1

ESTEREOQUIMICA DE OXAZOLONAS, EXPIROOXAZOLONAS
Y COMPUESTOS RELACIONADOS

Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Complutense de Madrid
1980



BIBLIOTECA

© Inmaculada Arenal de Miguel
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1980
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-15604-1980

Autor: INMACULADA ARENAL DE MIGUEL

**ESTEREOQUIMICA DE OXAZOLONAS, ESPIROOXAZOLONAS
Y COMPUESTOS RELACIONADOS**

Director: Manuel Bernabé Pajares
Investigador Científico del C.S.I.C.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Facultad de Ciencias Químicas
Departamento de Química Orgánica
Año 1979

INSTITUTO DE QUIMICA ORGANICA GENERAL
C.S.I.C.

El presente trabajo ha sido realizado en el Instituto de Química Orgánica General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (Madrid), bajo la dirección del Investigador Dr. D. Manuel Bernabé Pajares y la supervisión del Prof. Eldiberto Fernández Alvarez. A ellos expreso mi más sincero agradecimiento.

Quiero, asimismo, expresar mi gratitud al Prof. J.L. Soto, Catedrático de Química Orgánica de la Facultad de -- Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, por haber aceptado ser ponente de esta Tesis, y al Prof. A. Alemany por su asesoramiento en cuestiones de Resonancia - Magnética Nuclear.

También quiero agradecer al personal del Departamento de Análisis y Técnicas Instrumentales, la realización de los microanálisis y el registro de los espectros que se incluyen en el trabajo, y a la Srta. Lourdes Sánchez por su ayuda en la preparación de algunos productos de partida de las síntesis.

Madrid, Octubre 1979

INDICE

	Pág.
1.- <u>INTRODUCCION</u>	
1.1.- Objetivos y justificación del trabajo	1
1.2.- Antecedentes	2
1.3.- Plan de trabajo	8
2.- <u>TEORIA Y DISCUSION DE METODOS Y RESULTADOS</u>	
2.1.- Preparación y propiedades de 4-arilidén(alquilidén) 2-aril(alquil)-5(4H)oxazolonas	12
2.1.1.- Métodos de preparación de 4-arilidén(alquili- dén)-2-aril(alquil)-5(4H)oxazolonas	12
2.1.2.- Estereoquímica de 4-arilidén(alquilidén)-2-a- ril(alquil)-5(4H)oxazolonas	19
2.1.3.- Preparación de (Z) y (E)-4-arilidén-2-fenil- 5(4H)oxazolonas	24
2.1.4.- Preparación de 4-etilidén-2-fenil-5(4H)oxazo- lona	28
2.1.5.- Preparación de (Z) y (E)-4-bencilidén-2-metil 5(4H)oxazolonas	29
2.1.6.- Espectros UV de (Z) y (E)-4-arilidén-2-fenil- 5(4H)oxazolonas	30
2.1.7.- Espectros IR de (Z) y (E)-4-arilidén(alquili- dén)-2-aril(alquil)-5(4H)oxazolonas	32
2.1.8.- Espectros ¹ H-RMN de (Z) y (E)-4-arilidén(al- quilidén)-2-fenil(alquil)-5(4H)oxazolonas....	34
2.2.- Preparación y propiedades de 4-arilidén-2-aril(al- quil)-5(4H)tiazolonas	38
2.2.1.- Métodos de preparación de 4-arilidén-2-aril(al- quil)-5(4H)tiazolonas	38
2.2.2.- Estereoquímica de 4-arilidén-2-aril(alquil)- 5(4H)tiazolonas	40

2.2.3.- Preparación de 4-arilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolonas	40
2.2.4.- Preparación de 4-bencilidén-2-metil-5(4H)-tiazolonas	43
2.2.5.- Espectros IR de 4-arilidén-2-fenil(metil)-5(4H)-tiazolonas	44
2.2.6.- Espectros ^1H -RMN de 4-arilidén-2-fenil(metil)-5(4H)-tiazolonas	45
2.3.- Preparación y propiedades de espiroderivados de oxazolonas	46
2.3.1.- Síntesis del anillo de ciclopropano	46
2.3.2.- Adición de diazometano a oxazolonas	51
2.3.2.1.- Adición de diazometano a (Z) y (E)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas	52
2.3.2.2.- Adición de diazometano a (Z)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-oxazolona	57
2.3.2.3.- Adición de diazometano a (Z)-4-etilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona	59
2.3.2.4.- Preparación de (Z) y (E)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-aril-ciclopropanos)	60
2.3.3.- Estereoquímica de espiroderivados	61
2.3.4.- Espectros IR de espiroderivados de oxazolonas	65
2.3.5.- Espectros ^1H -RMN de espiroderivados y metilderivados de oxazolonas	67
A) Espectros ^1H -RMN de (Z) y (E)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-aril-ciclopropanos)	67
B) Espectros ^1H -RMN de (Z) y (E)-[2-metil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropanos)	71
C) Espectro ^1H -RMN de [2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-2'-metil-ciclopropano)	72
D) Espectro ^1H -RMN de [2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-metil-ciclopropano)	73
E) Espectros ^1H -RMN de (Z) y (E)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-bencil-2'-metil-ciclopropanos)	73

	Pág.
F) Espectros ^1H -RMN de (<u>Z</u>) y (<u>E</u>)-4-(1-feniletilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona	74
2.4.- Obtención y propiedades de los esteres metílicos - de los ácidos 1-benzamido-ciclopropano carboxílicos.	75
2.4.1.- Preparación de (<u>Z</u>) y (<u>E</u>)-1-benzamido-ciclopropano-carboxilatos de metilo	76
2.4.2.- Espectros IR de 1-benzamido-2-aril(alquil)-ciclopropano-carboxilatos de metilo	76
2.4.3.- Espectros ^1H -RMN de 1-benzamido-2-aril(alquil)-ciclopropano-carboxilatos de metilo	78
A) Espectros ^1H -RMN de (<u>E</u>) y (<u>Z</u>)-1-benzamido-2-arilciclopropano carboxilatos de metilo	78
B) Espectro ^1H -RMN de 1-benzamido-2-metil-2-bencil-ciclopropano carboxilato de metilo	83
C) Espectro ^1H -RMN de 1-benzamido-2-metil-ciclopropano carboxilato de metilo	85
2.5.- Preparación de espiroderivados de tiazolonas	86
2.5.1.- Adición de diazometano a tiazolonas	86
2.5.1.1.- Adición de diazometano a (<u>Z</u>)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolona	86
2.5.1.2.- Adición de diazometano a (<u>Z</u>)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-tiazolona	89
2.5.2.- Estereoquímica de espiroderivados de tiazolonas	91
2.5.3.- Espectros IR de espiroderivados de tiazolonas..	91
2.5.4.- Espectros ^1H -RMN de espiroderivados de tiazolonas	92
2.6.- Reacciones hidrolíticas de (<u>E</u>) y (<u>Z</u>)-[2-fenil-5(4H)-oxazolonas]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropanos)...	96
2.6.1.- Hidrólisis alcalina de (<u>E</u>) y (<u>Z</u>)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano)...	98
A) Espectros IR de los ácidos (<u>E</u>) y (<u>Z</u>)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxílicos	99
B) Espectros ^1H -RMN de los ácidos (<u>E</u>) y (<u>Z</u>)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxílicos	100

	Pág.
2.6.2.- Hidrólisis ácidas de (E) y (Z)-[2-fenil-5(4H) oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano)...	100
2.6.2.1.- Hidrólisis con HAC-HCl (1/1).....	100
A) Espectros IR de <u>cis</u> y <u>trans</u> -3-benzamido-5-fenil-ta trahidrofuran-2-ona	102
B) Espectros ¹ H-RMN de <u>cis</u> y <u>trans</u> -3-benzamido-5-fenil tetrahidrofuran-2-ona	103
2.6.2.2.- Hidrólisis con EtOH/HCl seco.....	107
A) Espectro IR de (Z)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxilato de etilo	109
B) Espectro ¹ H-RMN de (E) y (Z)-1-benzamido-2-fenil-- ciclopropano carboxilato de etilo	109
2.7.- Intentos de reacciones sobre el enlace amídico de - (E) y (Z)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxi- latos de metilo	110
2.7.1.- Reacción con F ₄ B ⁻ + OEt ₃	110
2.7.2.- Reacción con Na ₂ O ₂	110
2.7.3.- Reacción con NaH-CS ₂	111
2.7.3.1.- Reacción del isómero (Z)	111
A) Espectro IR del hidrocloreuro del (Z)-1-amino-2-fe-- nil-ciclopropano carboxílico	112
B) Espectro ¹ H-RMN del hidrocloreuro del (Z)-1-amino-2- fenil-cilopropano carboxílico	113
2.7.3.2.- Reacción del isómero (E)	113
 3.- PARTE EXPERIMENTAL	
Técnicas generales	116
3.1.- Preparación de 4-arilidén(alquilidén)-2-fenil(metil) 5(4H)oxazolonas	117
3.1.1.- (Z)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)oxazolonas	117
3.1.2.- (E)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)oxazolonas	120
3.1.3.- 4-alquilidén-2-fenil-5(4H)oxazolonas	125
3.1.3.1.- Preparación de 2-fenil-5(4H)oxazolona	125
3.1.3.2.- Síntesis de (Z)-4-alquilidén-2-fenil-5(4H)o- xazolonas	126
3.1.3.3.- Intentos de preparación de (E)-4-alquilidén-	

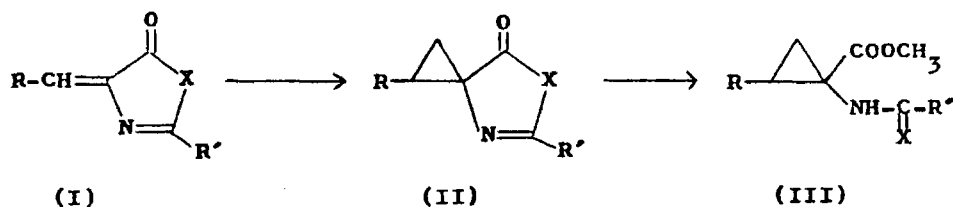
	Pág.
-2-fenil-5(4H)oxazolonas	126
3.1.4.- 4-bencilidén-2-metil-5(4H)oxazolonas	126
3.1.4.1.- Preparación de acetilglicina	126
3.1.4.2.- Síntesis de (<u>Z</u>)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-oxazolona	127
3.1.4.3.- Intentos de preparación de (<u>E</u>)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)oxazolona	127
3.2.- Preparación de 4-arilidén-2-fenil(metil)-5(4H)-tiazolonas	128
3.2.1.- (<u>Z</u>)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolonas	130
3.2.2.- (<u>E</u>)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolonas	133
3.2.3.- (<u>Z</u>)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-tiazolona.....	137
3.3.- Espiroderivados de ciclopropano (<u>E</u>) y (<u>Z</u>)	137
3.3.1.- Estudio de los productos de adición de diazo metano a oxazolonas	137
3.3.1.1.- Adición a (<u>E</u>) y (<u>Z</u>)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)oxazolonas	140
3.3.1.2.- Adición a (<u>Z</u>)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-oxazolona	143
3.3.1.3.- Adición a (<u>Z</u>)-4-etilidén-2-fenil-5(4H)oxazolona	145
3.3.2.- Síntesis de (<u>Z</u>) y (<u>E</u>)-[2-fenil-5(4H)oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-arilciclopropanos).....	146
3.4.- Preparación de 1-benzamido-ciclopropanocarboxilatos de metilo	151
3.4.1.- Preparación de (<u>E</u>) y (<u>Z</u>)-1-benzamido-2-arilciclopropano carboxilatos de metilo	151
3.4.2.- Preparación de (<u>Z</u>)-1-benzamido-2-metil-2-bencilciclopropano carboxilato de metilo	154
3.4.3.- Preparación de (<u>E</u>)-1-benzamido-2-metil-ciclopropano carboxilato de metilo	155
3.5.- Estudio de los productos de adición de diazometano a tiazolonas	156
3.5.1.- Adición de diazometano a (<u>Z</u>)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolona	156

3.5.2.- Adición de diazometano a (<u>Z</u>)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-tiazolona	159
3.6.- Hidrólisis de (<u>E</u>) y (<u>Z</u>)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenilciclopropano)	162
3.6.1.- Hidrólisis alcalina. Método general	162
A) Hidrólisis alcalina del isómero (<u>E</u>)	162
B) Hidrólisis alcalina del isómero (<u>Z</u>)	163
3.6.2.- Hidrólisis ácidas de (<u>E</u>) y (<u>Z</u>)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenilciclopropano)	164
3.6.2.1.- Hidrólisis con HAc-HCl (1/1). Método general	164
3.6.2.2.- Hidrólisis con etanol-clorhídrico seco. Método general	167
3.7.- Otros ensayos de ruptura del enlace amídico	169
3.7.1.- Intentos de reacción con Na_2O_2 . Método general	169
3.7.2.- Reacción con $\text{F}_4\text{B}^- + \text{OEt}_3$	170
3.7.3.- Reacción de Hidruro sódico-Sulfuro de Carbono con 1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxilato de metilo	171
A) Reacción de NaH-CS_2 con el isómero (<u>Z</u>)	171
B) Reacción de NaH-CS_2 con el isómero (<u>E</u>)	173
CONCLUSIONES	234
BIBLIOGRAFIA	242

1.- INTRODUCCION

1.1.- OBJETIVOS Y JUSTIFICACION DEL TRABAJO

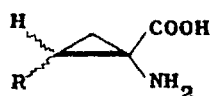
El objeto del presente trabajo consiste en el estudio de la adición de diazometano y su estereoquímica a una serie de isómeros (E) y (Z) de 4-arilidén(alquilidén)-2-fenil(metil)-5(4H)-oxazolonas(tiazolonas) (I) - lo que conlleva el conocimiento previo de la isomería de estos compuestos -, y asimismo, el estudio configuracional de los espiroderivados resultantes (II) y de sus productos de apertura, es decir, los esteres referibles a la estructura (III), con el fin de intentar establecer, si es viable,



X=O,S; R= arilo, alquilo; R'= fenilo, metilo

unos criterios que nos permitan determinar con la mayor facilidad posible las configuraciones en este tipo de moléculas y otras con ellas relacionadas.

El objetivo último de este estudio consiste en explorar las posibilidades de esta ruta, como método general de síntesis de ácidos cis- y trans-1-amino-2-aril(alquil)-ciclopropano carboxílicos, de estructura general:



compuestos que vienen siendo objeto de atención desde hace ya al gún tiempo por parte del grupo de trabajo de Enzimoquímica del - Instituto de Química Orgánica General, porque son inhibidores re conocidos y sustratos potenciales (1) de la descarboxilasa de a minoácidos aromáticos, una enzima clave en la biosíntesis de ami nas biógenas.

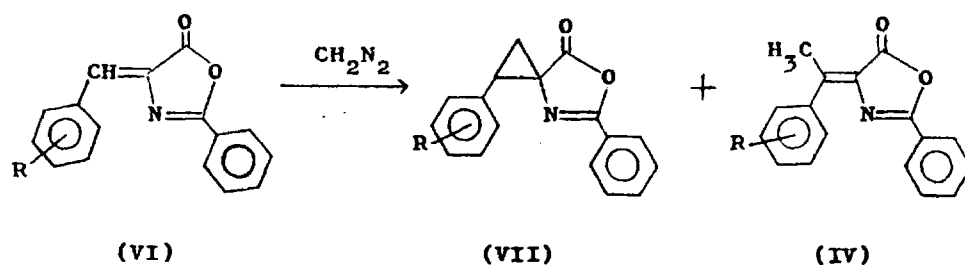
Por otra parte, es bien conocido el alto grado de especifi cidad configuracional requerido por las enzimas para sustratos e inhibidores. De aquí nace la necesidad de un conocimiento estruc tural profundo de los compuestos que nos proponemos estudiar, y todo ello creemos justifica sobradamente nuestros esfuerzos en - tal sentido.

1.2.- ANTECEDENTES

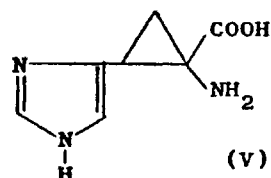
Sobre la síntesis de 4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas - (I, X=O, R=aril. R'=C₆H₅) hay muchos antecedentes.

Ya en 1883, Plöchl (2) preparó uno de estos productos sin llegar a su identificación, y posteriormente, en 1893, Erlenmeyer (3) determinó su estructura, sin hacer referencia a la estereoquímica. Más tarde y por simple consideración de su fórmula, se predijo la existencia de los dos isómeros geométricos, que - fueron descritos por primera vez por Carter (4). En años sucesivos aparecieron diversos trabajos (4-21) que describían el aisla miento ó la preparación de algunos pares de oxazolonas isómeras, siendo la asignación de configuraciones materia conflictiva (8, 12, 14-20) hasta muy recientemente (20, 60). De todo ello se tra tará detenidamente en el apartado 2.1.2.

Por lo que se refiere a la adición de diazometano a oxazo- lonas, se llevó a cabo por primera vez en 1961 (22) sobre la 4- bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona (VI, R=H):

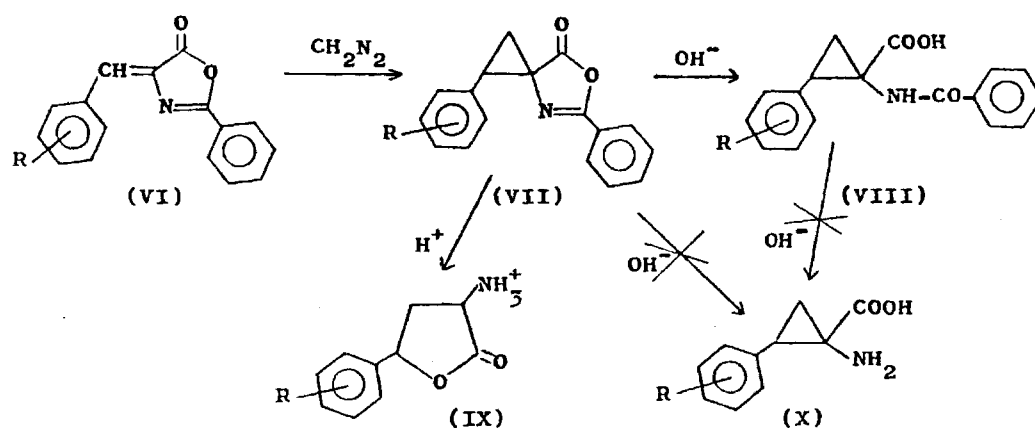


dando lugar a una mezcla de espiroderivado (VII, $\text{R}=\text{H}$) y metilderivado (IV). Posteriormente, Burger y col. (23) utilizaron el procedimiento para preparar ácido 1-amino-2-imidazolil-ciclopropano carboxílico(V) :



En ninguno de los dos trabajos se menciona la posible configuración de los productos resultantes.

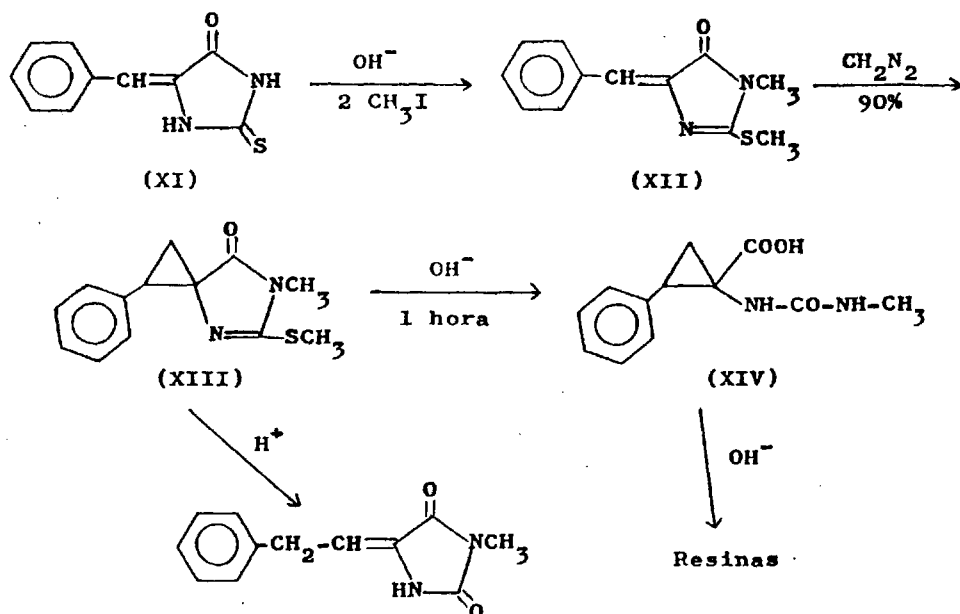
Basándose en estos antecedentes, E. Fernández Alvarez y col. (24,25,26) intentaron la preparación de ácidos 1-amino-2-aril-ciclopropano carboxílicos (X) por una vía análoga:



Sin embargo, los intentos de hidrólisis de los espiroderivados (VII) fallaron siempre, debido a la notable resistencia del enlace amídico a la hidrólisis básica, que no permitió ir más allá de los ácidos 1-benzamido-2-aril-ciclopropanocarboxílicos (VIII), mientras que las hidrólisis ácidas provocaban siempre la apertura del anillo de ciclopropano, conduciendo a tetrahidrofuranonas del tipo (IX).

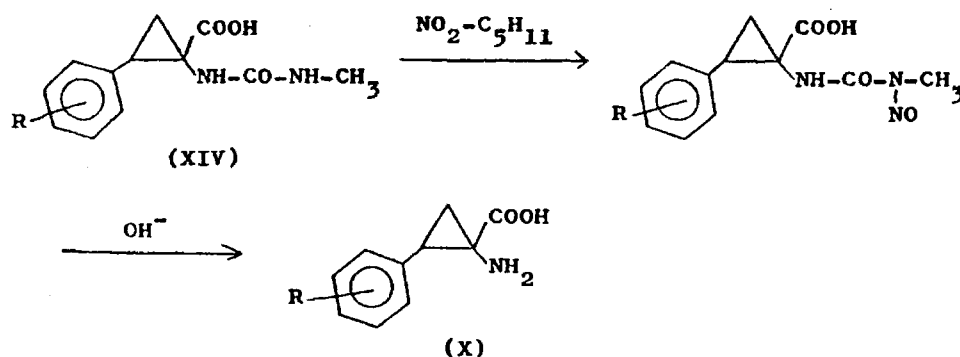
En vista de lo infructuoso del método, los mismos autores decidieron sustituir el anillo de oxazolona por otros sistemas heterocíclicos similares, de más fácil eliminación de los posibles sustituyentes en el átomo de nitrógeno. En primer lugar, se utilizó el 4-bencilidónderivado de hidantoina, fácil de hidrolizar, a priori, con hidróxido de bario, pero no fué posible, sin embargo, crear el anillo de ciclopropano sobre este sistema (27) ya que en lugar de espiroderivados, la reacción dió lugar a una mezcla muy compleja de pirazolinas y metilderivados, entre otros.

Como una alternativa, se intentó la síntesis a través de S-metilderivados de la tiorhidantoina (XII) (27) cuyos resultados se indican en el siguiente esquema:

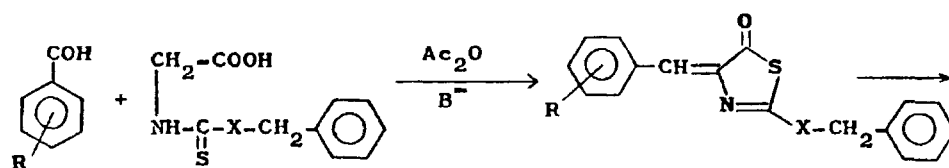


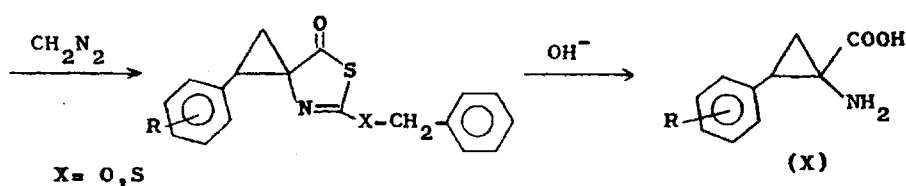
Los intentos de hidrólisis de estas espirohiantofinas fallaron de nuevo. Por tratamiento alcalino no se pasó del derivado (XIV), y el tratamiento ácido provocó, una vez más, la apertura del anillo de ciclopropano, respetando, por contra, el de hiantofina, y originando el compuesto reseñado en el esquema.

Sin embargo, se consiguió preparar mediante una modificación del último paso de esta ruta, aunque con rendimientos muy poco satisfactorios, el ácido 1-amino-2-fenilciclopropano carboxílico (X, R=H), de la manera que se esquematiza a continuación (28):



De cualquier forma, el sistema heterocíclico que, hasta el momento, ha ofrecido mejores perspectivas desde el punto de vista preparativo, es el de tiazolona. La siguiente secuencia de reacciones se ha llevado a cabo con éxito (29):





En esencia, por este procedimiento se han conseguido preparar una docena de ácidos 1-amino-2-arilciclopropanocarboxílicos (X).

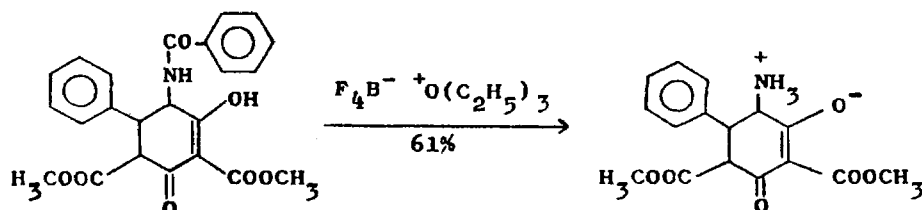
Llegados a este punto, se planteaba el problema del conocimiento de la configuración de los ciclopropilaminoácidos (X) que ya han sido preparados o vayan surgiendo por alguna de las síntesis anteriormente citadas, u otras nuevas que podamos elaborar, por lo que parece esencial conocer perfectamente las reacciones de adición de diazometano a oxazolonas y su estereoquímica.

La reacción de adición de diazometano fué descrita por Awad sin mencionar el problema configuracional que plantea, lo cual no es de extrañar ya que por aquel entonces ni siquiera estaba resuelto el problema de la configuración del producto de partida. Por otra parte, en nuestro grupo de trabajo se había hecho reaccionar diazometano con (E) y (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas (VI, R=H) obteniéndose espiroderivados distintos, cuya estereoquímica se demostró por espectroscopía de rayos X (30,31).

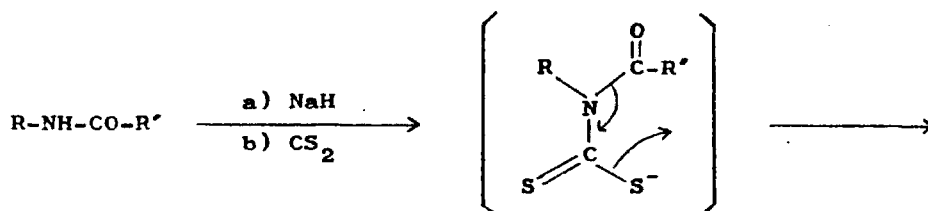
Así pues, disponíamos de un instrumento de comprobación de la configuración de ciclopropilaminoácidos obtenidos en la hidrólisis de espirotiazolonas arriba mencionadas: bastaba benzoilar y comparar el producto obtenido con el que resulta de la apertura del anillo de oxazolona en el correspondiente compuesto VIII. Esto se ha realizado (32), en efecto, para el caso del ácido 1-amino-2-fenilciclopropanocarboxílico (X, R=H), obtenido tanto por vía tiazolonas, como a través de metiltioimidazolonas, cuyo ester metílico N-benzoilderivado coincide en sus constantes físicas y espectroscópicas con el 1-benzoilamino-2-arilciclopropanocarboxilato de metilo de configuración trans-fenilo-CO preparado vía oxazolonas. Se establece así la configuración del primero inequívocamente.

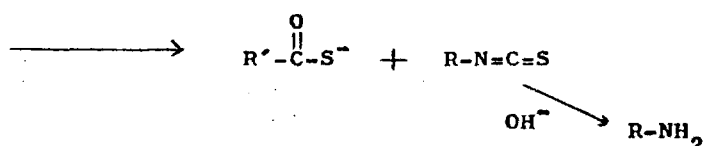
No obstante, la determinación de la configuración de cada ciclopropilaminoácido requeriría, de hacerlo así sistemáticamente, una síntesis paralela, vía oxazolonas, con idéntico sustituyente, procedimiento laboriosísimo y nada práctico. Por estas razones nos proponemos estudiar la estereoquímica de estos compuestos por resonancia magnética nuclear, especialmente mediante el empleo de disolventes anisotrópicos, sobre los que existen algunos antecedentes bibliográficos donde se correlacionan empíricamente los desplazamientos inducidos por dichos disolventes, con la configuración (33,34,111-115). Estos aspectos serán más ampliamente desarrollados en la sección 2.3.3.

Por lo que se refiere al objetivo último de nuestro trabajo, -explorar las posibilidades de esta vía para la preparación sistemática de ácidos 1-amino-2-arilciclopropanocarboxílicos-, han aparecido en la bibliografía nuevos métodos de escisión del enlace amídico que abren nuevas perspectivas al problema de eliminación del grupo acilo. Así, en 1967, Muxfeldt (35) describe un caso de eliminación de un grupo benzoilo, con tetrafluoroborato de trietiloxonio.

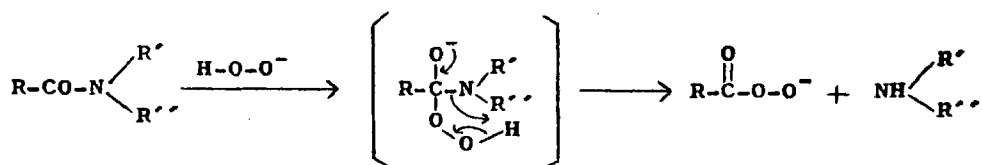


Más tarde, Shahak y Sasson (36) en 1973 proponen un método general de ruptura de amidas primarias y secundarias, a través de la introducción en el nitrógeno amídico de un grupo ditiocarbóxico:





Otro método, de reciente aparición (37) y aplicable a amidas primarias, secundarias y terciarias, utiliza peróxido sódico acuoso como reactivo:



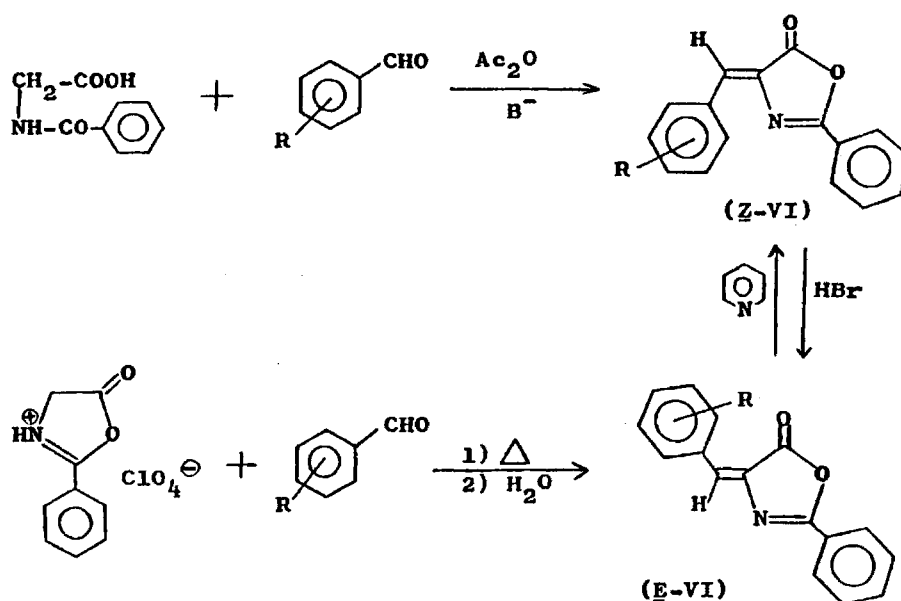
Parece, pues, oportuno, revivir los intentos de síntesis de ciclopropilaminoácidos vía oxazolonas, en vista de estas nuevas posibilidades.

1.3.- PLAN DE TRABAJO

Tomando en consideración los antecedentes expuestos, el trabajo que nos proponemos realizar consta de las siguientes fases:

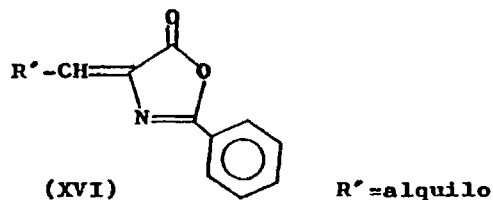
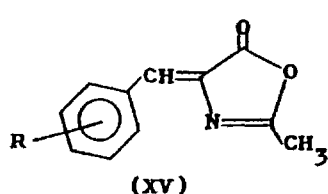
1) Preparación de varios tipos de oxazolonas y tiazolonas. Ello comporta:

a) Síntesis de varios pares de isómeros (E) y (Z) de 4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas (VI), a través de alguna de las reacciones esquematizadas a continuación:



Los sustituyentes abarcarán una gama lo más amplia posible como $\text{R} = \text{H}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, etc., en varias posiciones.

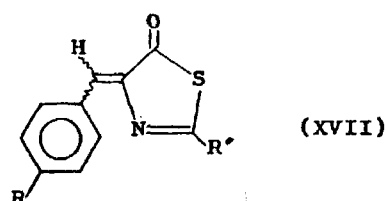
b) Síntesis y estudio de algún compuesto representativo de otras series de oxazolonas, como 4-arilidén-2-metil-5(4H)-oxazolonas (XV) y 4-alkilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas (XVI).



El estudio se dirigirá fundamentalmente hacia el conocimiento de la configuración en este tipo de moléculas que, o bien es desconocida, o no ha sido aún bien establecida.

c) Del mismo modo se explorarán las posibilidades de preparación y establecimiento de la configuración de tiazolonas del

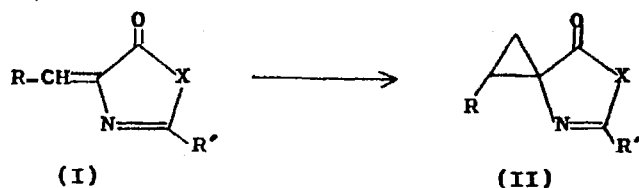
tipo:



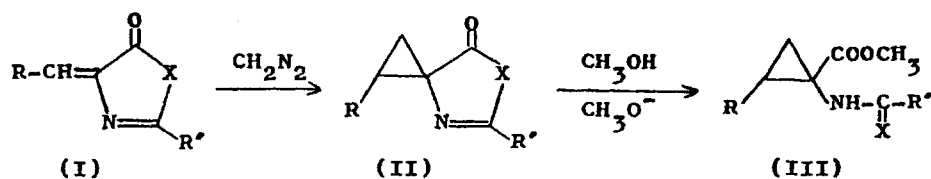
siendo $R = H, -OCH_3$, etc. y $R' = -CH_3, -C_6H_5$

sobre las que existen muy escasos antecedentes.

2) Estudio de la adición de diazometano sobre un compuesto tipo de cada una de las series de oxazolonas y tiazolonas, intentando el aislamiento e identificación de todos los compuestos - que se originan en la reacción y buscando, al mismo tiempo, las condiciones óptimas para obtener el máximo rendimiento de espiroderivados (II):



3) Una vez determinadas estas condiciones óptimas, se aplicarán a la preparación sistemática de una serie de espiroderivados cis y trans (II), así como de los esteres (III) que resultan de la apertura con metanol-metóxido sódico del anillo de oxazolona o tiazolona .



Será objeto de especial atención el estudio de la estereoquímica de estos ciclopropilderivados, fundamentalmente por medio de la espectroscopía de 1H -RMN, tratando de elaborar criterios que permitan el conocimiento de la configuración de compues

tos similares, obtenidos por otras vías de síntesis.

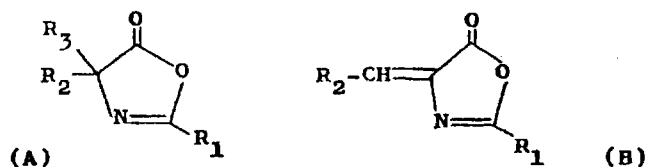
4) Aplicación de métodos de ruptura del enlace amídico o -
tioamídico de los esteres metílicos citados en el apartado 3), y
estudio de los productos resultantes, con el fin de explorar las
posibilidades de establecer un método general de síntesis de áci-
dos cis- y trans-1-amino-2-arilciclopropanocarboxílicos (X).

2.- TEORIA Y DISCUSION DE METODOS Y RESULTADOS

2.1.- PREPARACION Y PROPIEDADES DE 4-ARILIDEN(ALQUILIDEN)-2-ARIL (ALQUIL)-5(4H)OXAZOLONAS

2.1.1.- Métodos de preparación de 4-arilidén(alquilidén)- 2-aril(alquil)-5(4H)-oxazolonas (I, X=O).

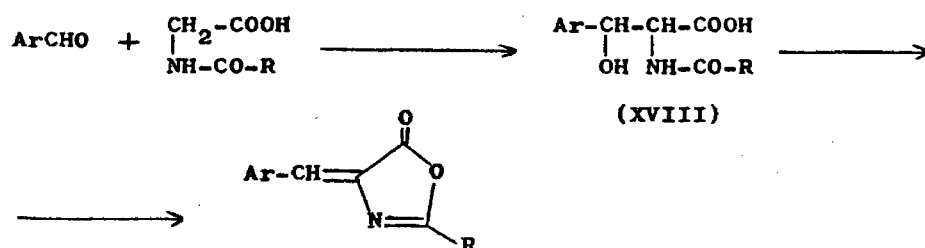
Las oxazolonas o azlactonas pueden considerarse como anhídridos de α -acilaminoácidos y pueden clasificarse en dos grupos: saturadas (A) e insaturadas (B). Nuestro interés está centrado en las insaturadas (B).



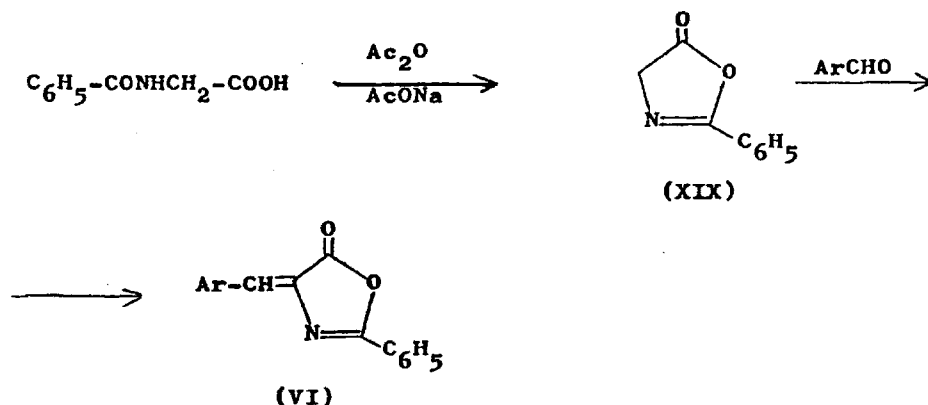
Plöchl (2) fué el primero que preparó una oxazolona insaturada, a partir de la condensación de benzaldehído y ácido hipúrico, en presencia de anhídrido acético. Sin embargo, Erlenmeyer y col. (3), fueron quienes estudiaron la aplicación de la reacción a una amplia variedad de aldehídos aromáticos y alifáticos, así como la estructura de estos compuestos, por lo que actualmente este método de preparar oxazolonas se conoce con el nombre de síntesis de Erlenmeyer-Plöchl. Esta síntesis es la más utilizada pa

ra obtener oxazolonas insaturadas y puede considerarse como un caso especial de la condensación de Perkin (38).

Erlenmeyer pensó que la reacción marchaba a través del intermediario (XVIII) (39); pero más tarde han aparecido pruebas - que hacen pensar en la presencia de un grupo metileno activo, -



por lo que parece que el ácido hipúrico se convierte primeramente en su azlactona (XIX), la cual condensa enseguida con el aldehído para dar la azlactona (VI).

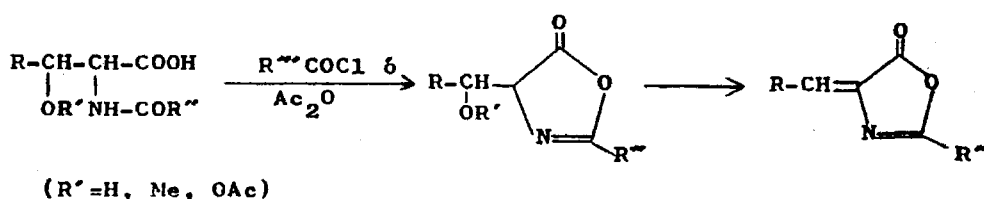


Posteriormente, la química de estos compuestos ha sido profundamente estudiada, sobre todo en relación con la química de la penicilina, de la que se suponía en principio que poseía en su molécula un anillo de oxazolona (40), y en la literatura se -

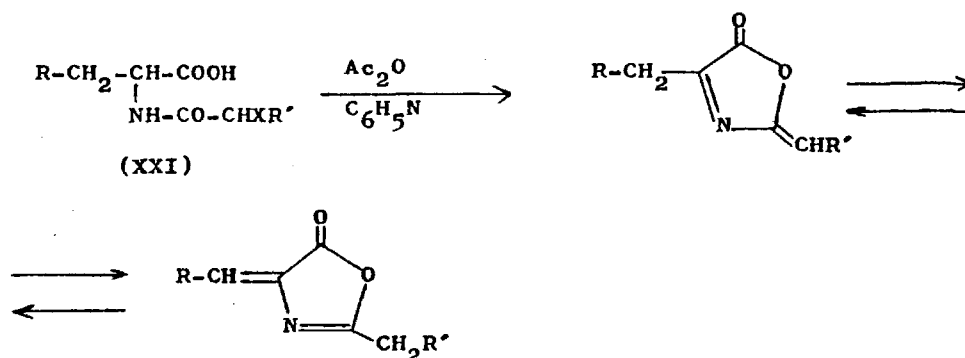
encuentran varias revisiones sobre este tipo de derivados (21,41-44).

Las oxazolonas insaturadas pueden prepararse por otros métodos:

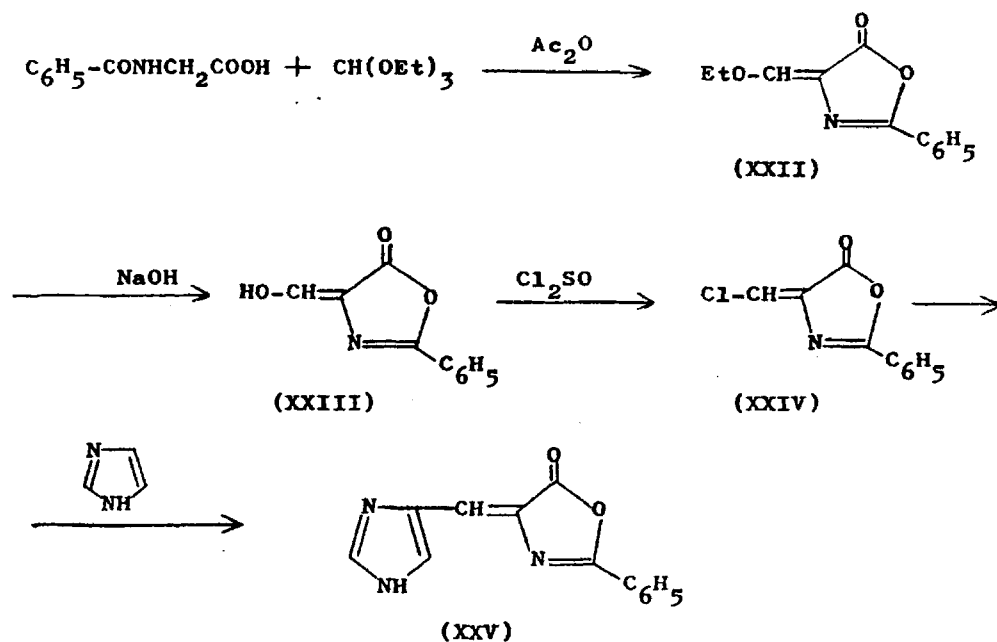
1) A partir de un α -acilaminoácido (XX) con un cloruro de ácido o un anhídrido (4):



2) A partir de un α -(α' -halogenoacil) o un α -(α' -aciloxiacil)aminoácido (XXI), en presencia de piridina y anhídrido acético a 0°C o temperatura ambiente. Bergman y Stern(45), han propuesto el siguiente mecanismo:

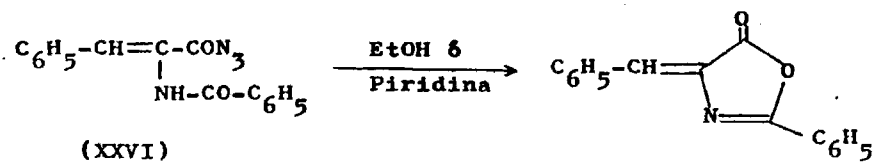


3) Por condensación de ortoformatos con grupos metilenos activos, estudiado por vez primera por Claisen (46). Por este método H. Behringer y col. (47,48) han preparado la 4-(4-imidazolil-metilén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, según el esquema siguiente:



El ácido hipúrico y el ortoformiato de etilo se condensan en presencia de Ac_2O para dar la 4-etoximetilén-2-fenil-5(4H)oxazolona (XXII), la cual se trata con NaOH 1/2N originando la 4-hidroximetilén-2-fenil-5(4H)oxazolona (XXIII), que por acción del cloruro de tionilo se transforma en la 4-clorometilén-2-fenil-5(4H)oxazolona (XXIV). Por último, ésta es capaz de condensar con ciertos compuestos con hidrógenos activos, como es el caso del imidazol, y dar la oxazolona (XXV). Este método tiene poca aplicación.

4) Las azidas de ácidos α -benzoilamino cinámicos dan oxazolonas cuando se las trata con piridina o alcohol caliente (40):

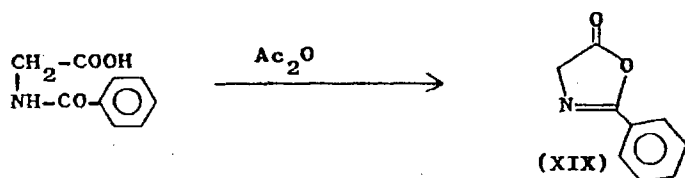


Durante la segunda guerra mundial, el grupo de investigación de la Merck y el de May Baker, descubrieron que los haluros de α -acilaminoácidos pueden considerarse como sales de oxazolonas (40). Por otra parte, Karrer y Widmer (49) ya habían preparado 2-fenil-5(4H)-oxazolona por acción de diazometano sobre el cloruro del ácido hipúrico. Esto hizo pensar que cualquier agente capaz de transformar un α -acilaminoácido en su haluro, podría esperarse que lo convirtiera en la correspondiente oxazolona. En efecto, así lo hacen el tribromuro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo, etc.

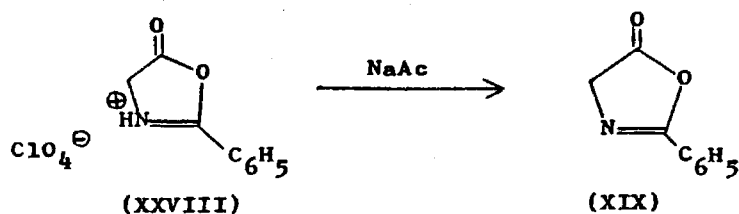
Posteriormente, se introdujeron variaciones en el método clásico de Erlenmeyer de síntesis de oxazolonas. Como el procedimiento usual de mezclar el compuesto carbonílico, ácido hipúrico anhídrido acético y AcNa o Ac_2Pb conduce a rendimientos muy bajos en el caso de aldehídos alifáticos (4), si bien se consiguen con algunos de ellos (los más sencillos) rendimientos aceptables con Ac_2Pb a temperatura ambiente (50), no obstante, Baltazzi y col. (51) describen una mejora en este tipo de condensaciones, llevándolas a cabo en tetrahidrofurano hirviendo y en presencia de Ac_2Pb .

Crawford y Little (52) observaron que el uso directo de 2-fenil-5(4H)-oxazolona (XIX) en la reacción de Erlenmeyer daba buenos rendimientos (35-75%) con aldehídos alifáticos y cetonas, en presencia o ausencia de Ac_2O o Ac_2Pb , ya que el grupo metileno de este producto es tan reactivo que no necesita de la presencia de la base, con lo que probablemente se evita la aldolización y de esta manera el rendimiento de la reacción aumenta, demostrando así que los aldehídos alifáticos sencillos no son incapaces de sufrir este tipo de condensaciones; simplemente son menos reactivos. La 2-fenil-5(4H)-oxazolona se obtiene:

a) Por condensación de ácido hipúrico en Ac_2O (52), en baño de agua durante veinte minutos:



b) A partir del perclorato de oxazolonio (XXIX), agitándolo con una solución saturada de NaAc a temperatura ambiente para liberar la base:

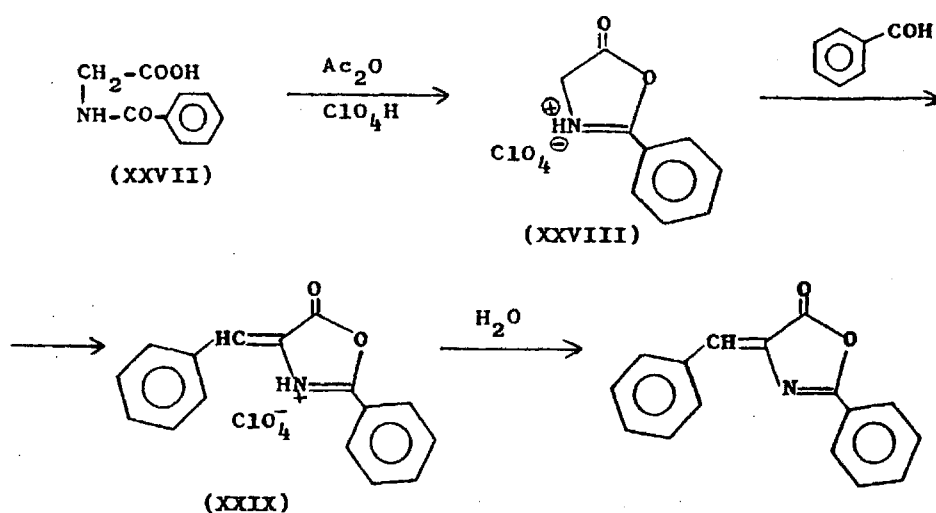


La 2-fenil-5(4H)-oxazolona no es muy estable, ya que puede descomponer por un sobrecalentamiento durante su preparación, o bien revertir al ácido hipúrico con la humedad o sufrir autocondensación (52), por lo que es aconsejable operar con ella inmediatamente después de su obtención.

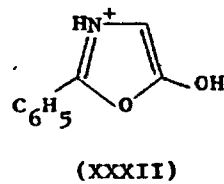
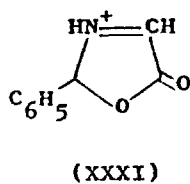
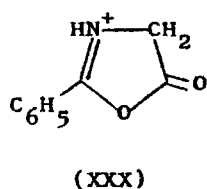
Galat (53) también presenta una variación en la reacción de Erlenmeyer, utilizando bicarbonato o carbonato potásicos como catalizadores y sin calentamiento exterior, consiguiendo rendimientos muy buenos.

Posteriormente, también Baltazzi y col. (54) desarrollaron un nuevo método de síntesis de azlactonas con buen rendimiento, en el que se utiliza como agente condensante un complejo de SO_3 y dimetilformamida, que presenta la interesante variación, con respecto a la síntesis de Erlenmeyer, de que los grupos OH presentes en la molécula quedan sin acetilar.

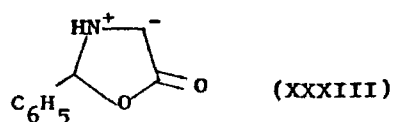
Más tarde, G.V.Boyd y P.H. Wright (55) describen una síntesis en la que la acción del anhídrido acético y ácido perclórico sobre α -acilaminoácidos (XXVII), proporciona el perclorato de oxazolonio (XXVIII), que posteriormente es capaz de condensar con aldehídos. Cuando el α -acilaminoácido es el ácido hipúrico (XXVII), se obtiene el perclorato de 2-fenil-oxazolonio correspondiente (XXVIII), que por condensación con benzaldehído da el correspondiente perclorato de 4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonio (XXIX), el cual, por simple agitación con agua, libera la oxazolona correspondiente (VI, R=H), aunque con escaso rendimiento.



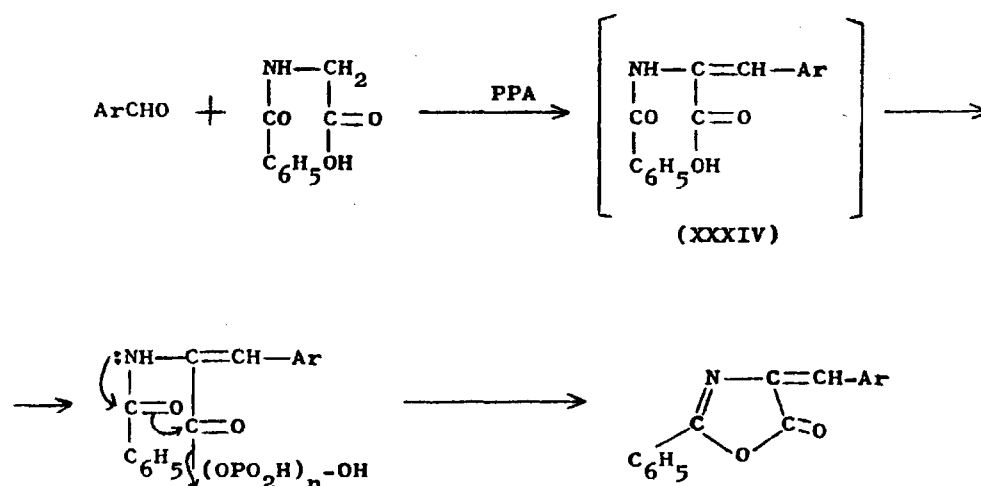
De las posibles alternativas que pueden formularse para el perclorato de 2-feniloxazolonió (XXX a XXXII), la observación del espectro de ^1H -RMN permite eliminar las XXXI y XXXII, ya que solamente se observan señales aromáticas y un singlete metilónico (55).



Boyd sugiere que la formación del perclorato del bencilidén derivado transcurre primeramente a través del intercambio de un protón entre el catión de estructura (XXX) y el benzaldehído, seguido de un ataque sobre el intermedio dipolar, de estructura (XXXIII):

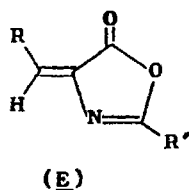
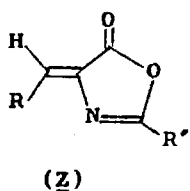


Basándose en una reacción de isomerización $(Z) \rightarrow (E)$ descrita por Kaneko y col. (56) para la azlactona del indol-3-aldehído, en ácido polifosfórico, Rao (57) ha descrito muy recientemente una nueva modificación de la síntesis de 4-arilidén-2-fenil-5-(4H)-oxazolonas, utilizando como agente condensante ácido polifosfórico (PPA) a 80 $^{\circ}$ -100 $^{\circ}$. Si bien la condensación de Erlenmeyer transcurre a través de la formación inicial de 2-fenil-5(4H)-oxazolona, el mecanismo propuesto por Rao en esta modificación consiste en una condensación directa del ácido hipúrico, en presencia del PPA con el aldehído aromático sustituido, para dar el ácido 2-benzamidocinámico (XXXIV), el cual cicla, originando la correspondiente 4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona:



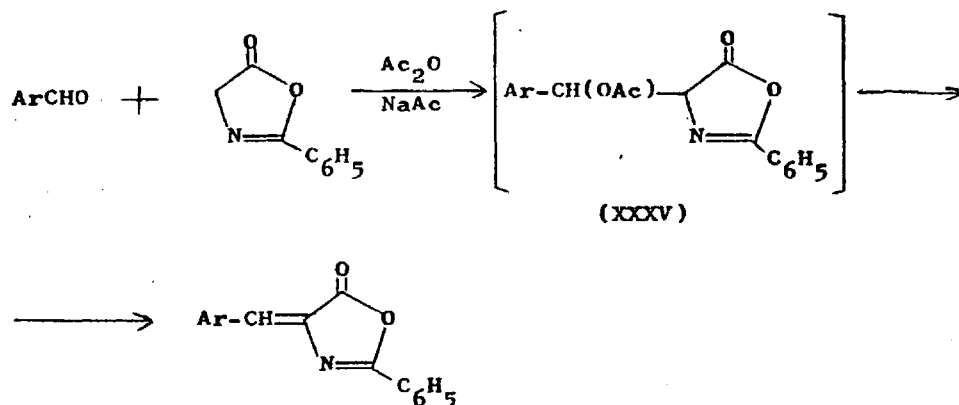
2.1.2.- Estereoquímica de 4-arilidén(alquilidén)-2-aril(alquil)-5(4H)-oxazolonas.

Como es previsible teóricamente, a la vista de sus estructuras, las 4-arilidén(alquilidén)-2-aril(alquil)-5(4H)-oxazolonas pueden presentarse en dos formas, isómeras geométricas entre sí:



Diversos autores (4-21) han descrito el aislamiento o la preparación de diferentes pares de oxazolonas isómeras. No obstante, la asignación de configuraciones (E) y (Z) ha sido materia conflictiva durante muchos años (8,12,14-21,58).

Bajo las condiciones experimentales utilizadas en la preparación de las 4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas, según el método de Erlenmeyer, esto es, tratando ácido hipúrico y el aldehído con anhídrido acético y acetato sódico, se obtiene en la mayoría de los casos solamente uno de los isómeros, denominado comúnmente isómero estable. Estas condiciones favorecen la racemización del intermediario (XXXV), no aislado, y como consecuencia sólo -

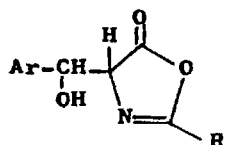


se forma, o lo hace preferentemente, el isómero más estable(13).

Ocasionalmente, sin embargo, el método de Erlenmeyer conduce a mezclas de isómeros, que a veces han sido separadas por -

cristalización fraccionada (8,10,13,17).

Por otra parte, en las síntesis de Erlenmeyer catalizadas por ácido sulfúrico o en las llevadas a cabo en sulfúrico 100% (15) era conocido de antiguo que se obtiene en excelente rendimiento una mezcla de los isómeros geométricos de la 4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona, por lo que se sugirió (15) que el ácido sulfúrico inhibe la mutarrotación del producto de adición intermedio (XXXVI), el cual es una mezcla de diastereoisómeros.



(XXXVI)

El par treo, por eliminación trans, nos conduciría a un isómero geométrico, mientras que el par eritro nos conduciría al otro isómero. El hecho de que el ácido sulfúrico inhibía efectivamente la mutarrotación del intermediario (XXXVI) se comprobó por estudios polarimétricos (15) descartando por tanto la isomerización de las oxazolonas en este medio.

También era conocido que el isómero estable de la 4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona (VI, R=H), cuando se suspende en HBr 48% y se satura a 0°C con HBr gaseoso se transforma en el correspondiente isómero lábil, con rendimiento casi cuantitativo (11). Este método ha sido empleado en la isomerización de varias oxazolonas (11,18,19). Además, G.W. Kirby y J. Michael (59) han observado que en la isomerización con HBr no hay pérdida de deuterio cuando el protón vinílico ha sido sustituido por aquél.

Por otra parte, el isómero lábil se transforma cuantitativamente en el estable por simple recrystalización de piridina (4,7,11-13,15,19).

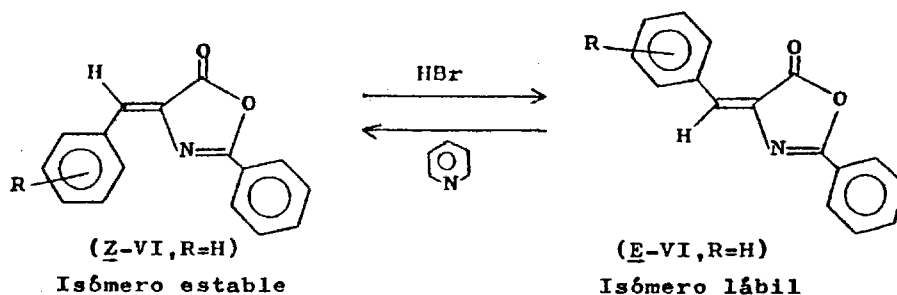
En la mayoría de las ocasiones basta disolver el isómero lábil en cloroformo u otro disolvente y dejarlo estar para que

vaya transformándose paulatinamente en el estable. Por ejemplo, en el transcurso de diez días, la E-4(3-indolilmetilén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, en disolución de cloroformo, se ha transformado en el isómero (Z) casi cuantitativamente (56).

A pesar de todos estos conocimientos, la situación era muy confusa en lo que a la asignación de configuraciones se refería (8,12,14-20).

En los últimos años, diversos autores (17,19,20) han hecho uso de la resonancia magnética nuclear, con el fin de tratar de resolver el problema. No obstante, también con este método se llegó a interpretaciones contradictorias. Así, Brocklehurst y col. (19) concluyeron que la 4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona estable debía poseer configuración (E) y la lábil (Z), de acuerdo con Filler y col. (12,18) y Stefanovic y col. (14) y en contra de lo opinado por O'Brien (15) y Kotchekov (16). Posteriormente, y con idénticos datos, Morgenstern y col. (20) llegaron a la conclusión totalmente opuesta: la oxazolona estable mencionada debía ser la (Z) y (E) la lábil. Por último, Brocklehurst volvió a tratar el problema mediante espectroscopía de rayos X (60), dando la razón al grupo de Morgenstern y sentando definitivamente la cuestión.

Así pues, la oxazolona estable tiene una configuración (Z) y la lábil, (E) al menos en el caso en que el sustituyente en 4- es un grupo bencilideno:



En los últimos años han aparecido nuevos ejemplos de preparación de oxazolonas (E), o de isomerizaciones (Z) \rightarrow (E). Así, el pro-

Por alguno de los métodos mencionados, hemos preparado el cedimiento de Boyd (55), mencionado ya en la página 17 de este trabajo. En un intento de síntesis estereoespecífica de la oxazolona (Z-VI) (R=H), aunque con rendimientos muy bajos, su posible generalización a otras oxazolonas no ha sido estudiada. Por otra parte, Baumann y col. (61, 62, 63) utilizando un método de 3650 Å, consiguieron obtener mezclas (E:Z) (aproximadamente 45:55), partiendo de la oxazolona estable (Z-VI, R=H).

raron por cromatografía. Muy recientemente, Rao (57) asegura haber obtenido oxazolonas (E) directa y estereoespecíficamente por síntesis de arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas, mientras que ya hemos comentado en la pág. 19 que algunos de estos métodos han sido objeto de consideración por nuestra parte, como veremos en el apartado 2.3.2.

De toda la discusión anterior se desprende que, en el estudio de estereoisomería se han centrado casi exclusivamente en las 4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas, mientras que sobre las 4-arilidén-2-metil-5(4H)-oxazolonas no hemos encontrado ningún antecedente.

Los dos isómeros de 4-etilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona (XVI) son conocidos también desde hace mucho tiempo. El isómero estable

se obtiene a partir de N-benzil-dl-alotreonina (41) con cloruro de ácido o un anhídrido en presencia de piridina. Por el contrario una mezcla de los dos isómeros se obtiene a partir de N-benzil-O-metil-dl-alotreonina y anhídrido acético (64), asignando al isómero estable de p.f. = 95-96°C la configuración (Z), mientras que al isómero de p.f. = 144-52°C la configuración (E). Posteriormente, cuando la síntesis se realizó a partir de acetaldehído y ácido hipúrico (50, 52) se obtuvo un único producto, de p.f. = 95°C, no

haciéndose ninguna referencia a su estereoquímica. Más tarde, en 1969, Brown y Smale (65) afirmaron que la configuración de la oxazolona estable es (E), basándose en el espectro ¹H-RMN del correspondiente p-benzamido-crotonato de metilo, por lo que la asignación de configuraciones absolutas es aún materia conflictiva.

oxazolonas (VI).

2.1.3.- Preparación de (Z) y (E)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)-

dificultades ocho oxazolonas (Z), que se recogen en la tabla I, pág. 174, la mayoría de las cuales estaban descritas con anterioridad, ya que constituyen compuestos muy interesantes como intermediarios en síntesis de aminoácidos y péptidos, además de que presentan una gran reaccionabilidad frente a agentes electrófilos y nucleófilos.

En lo que respecta a la preparación de isómeros (E), la cuestión se mostró menos sencilla que en los casos anteriores. Los antecedentes de que disponíamos, mencionados ya en el apartado 2.1.2, eran principalmente:

- a) Isomerización por HBr saturado (11,18,20,59).
- b) Isomerización foto-inducida (60-63,69).
- c) Condensaciones catalizadas por ácido sulfúrico (15,70).
- d) Síntesis estereoespecífica de Boyd (55).
- e) " " de Rao (57).

Descartamos "a priori" los métodos b) y c), que se sabe llevan a mezclas aproximadamente equimoleculares de isómeros, de engorrosa separación. El método a) conduce a isómeros (E) casi cuantitativamente, o a mezclas muy enriquecidas en (E). Los antecedentes hablaban del fallo del método con las oxazolonas correspondientes a 4-tolualdehído y 4-anisalaldehído (44), afirmación que se basa exclusivamente en diferencias mínimas de puntos de fusión, criterio a nuestro entender muy poco consistente. El procedimiento d) sólo describe un caso, con un rendimiento muy pequeño. El propio autor reconoce que es posible que aquél se deba a la presencia de isómero (Z) en las aguas madres. Era un campo abierto a la exploración. Decidimos, en principio, ver las posibilidades del método d), comparándolas con el tradicional procedimiento a), quizá más engorroso desde el punto de vista práctico.

Así, preparamos ocho oxazolonas (E) siguiendo el método d), partiendo de perclorato de oxazolonio (XXVIII) y haciéndolo reaccionar con aldehídos aromáticos, en un disolvente como acetónitrilo o acetato de etilo. Hallamos que el procedimiento proporciona isómeros (E) con rendimientos pobres (20-40%), pero de pureza generalmente bastante buena, debido a la cristalización preferente en el medio de reacción de los percloratos de los isóme-

ros (E), frente a los (Z). Desde luego, y como había sospechado el propio Boyd, las aguas madres contienen cantidades variables del isómero (Z), además de productos resinosos. En alguna ocasión (caso del 4-clorobencilidén-derivado) nos vimos obligados a utilizar la C.C.F. preparativa para poder disponer del isómero (E) libre de su opuesto. Complica la obtención de estos productos el hecho, comentado ya con anterioridad (pág. 21), de que disoluciones de oxazolonas (E) en varios disolventes (e incluso en estado sólido) van isomerizando lentamente, pasando con el tiempo a la oxazolona estable (Z).

Por lo que respecta al procedimiento a), de isomerización (Z)→(E) por tratamiento con HBr saturado, lo hemos llevado a cabo con varias oxazolonas, especialmente en los casos en los que parecía haber fallado (bajo el único criterio de la pequeña diferencia entre los puntos de fusión del producto de partida y el producto resultante de la reacción, como hemos mencionado antes). Hallamos que el método proporciona isómeros (E) con rendimientos mayores del 90% en los casos probados, y lo que ocurre es que las (E) y (Z)-4-(4-metoxibencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolonas (VI, R=4-OCH₃) tienen respectivamente, p.f.= 151-22°C y 157-82°C, mientras que los dos isómeros correspondientes a la 4-(4-metilbencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona se diferencian aún menos en sus p.f. (p.f. (E)= 141-22°C; p.f. (Z)= 143-42°C), lo cual explica la confusión habida hasta el momento (44).

El único caso en que la isomerización con HBr no fué prácticamente cuantitativa se dió en la (Z)-4-(4-nitrobencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (Z-VI, R= 4-NO₂), que proporcionó una mezcla aproximadamente (E)= 60%, (Z)= 40%, que hubo que recrystallizar repetidamente para llegar al isómero (E) cromatográficamente puro.

Cuando habíamos llevado a cabo la mayor parte del trabajo de preparación de oxazolonas, apareció una publicación de Rao (57) en la que aseguraba haber obtenido (E)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas (E-VI) directa y estereoespecíficamente, por el procedimiento que ya describimos en el apartado 2.1.1, pág. 19, partiendo de ácido hipúrico y aldehidos aromáticos y con ácido

polifosfórico como agente de condensación (método e). Hemos de decir, sin embargo, que todos los esfuerzos que hemos realizado por conseguir selectivamente oxazolonas (E) por este procedimiento resultaron fallidos, obteniéndose siempre una mezcla de los dos isómeros en la que, en el mejor de los casos, predominaba el isómero (E). A título de ejemplo, en el caso de la 4-(4-metoxibencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, se purificó la mezcla inicialmente obtenida en la reacción, de intervalo de fusión 124-134°C , y tan sólo después de repetidas recristalizaciones de acetato de etilo se llegó al isómero (E), cromatográficamente puro, de punto de fusión 151-22°C, que coincide exactamente con el del mismo producto obtenido por los métodos a) y d). Rao describe para este producto un p.f. = 132 °C.

Por alguno de los métodos a), d), ó e), ó por varios simultáneamente, hemos conseguido preparar en total ocho oxazolonas (E), cromatográficamente puras, caracterizadas por las técnicas normales de análisis y espectroscopías UV, IR, y ¹H-RMN. Sus características se resumen en la tabla I pág. 174 .

Podemos concluir del estudio, en cierto modo comparativo, que hemos realizado sobre estos procedimientos para la preparación de isómeros de 4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas, los siguientes hechos:

1) Tanto el método de Erlenmeyer-Plöchl (2,3) como el de Galat (53) proporcionan oxazolonas (Z) con elevados rendimientos y libre de isómero (E) en la casi totalidad de las ocasiones.

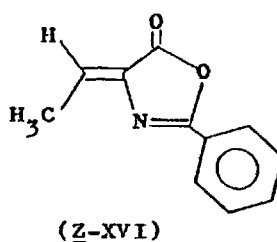
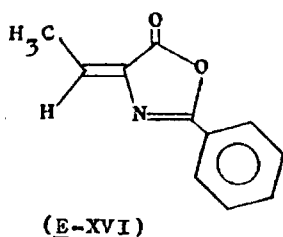
2) El procedimiento de Boyd (55), aun no siendo realmente una síntesis estereoespecífica, conduce a isómeros (E), puros en la mayoría de las ocasiones, debido probablemente a la cristalización preferente del perclorato de oxazolonio (E) en el medio de reacción. Los rendimientos son bastante pobres.

3) El método de Rao (57) lleva a mezclas de isómeros, al menos en lo que a nuestra experiencia concierne, con ligero predominio, en el mejor de los casos, del isómero (E).

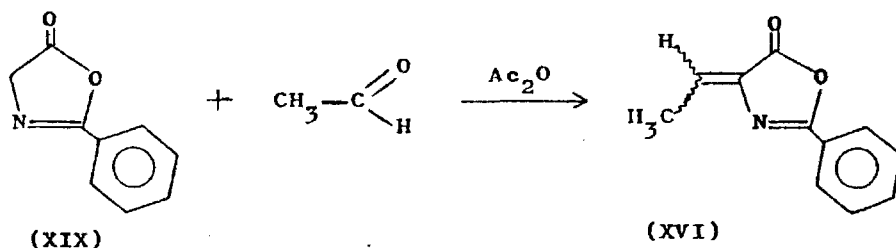
4) El clásico procedimiento de isomerización (Z) → (E) por HBr saturado sigue siendo, hasta el presente, el que proporciona más elevados rendimientos y mejores resultados, de entre todos los que hemos estudiado.

2.1.4.- Preparación de 4-etilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona(XVI)

Existen antecedentes sobre la síntesis de los dos isómeros, que han sido preparados por métodos específicos (4,50,52,64,65).



Por nuestra parte, nos propusimos aplicar los métodos generales anteriormente citados (ver apartado 2.1.3) y así, llevamos a cabo la síntesis de una manera similar al método de Crawford (52) haciendo reaccionar la 2-fenil-5(4H)-oxazolona (XIX) - con acetaldehído, en presencia de anhídrido acético y a temperatura ambiente, según el esquema siguiente:

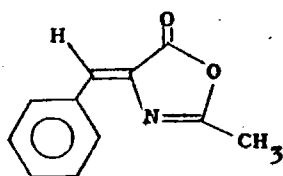


Así se obtuvo el isómero estable de p.f.= 87-88°C. El rendimiento no pasó del 50% en el mejor de los casos, no detectándose, ni siquiera cromatográficamente, la presencia del isómero inestable. Los intentos de obtención de este isómero por isomerización del estable con HBr fracasaron, recuperándose siempre el producto de partida. También fracasaron los intentos de preparar dicho producto por el método de Boyd (55), obteniéndose en todos los -

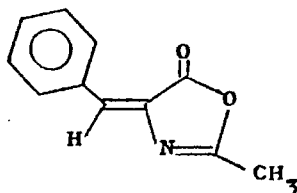
casos una resina intratable, incluso en condiciones muy suaves. Sin embargo, sí se consiguió isomerizar una pequeña muestra del producto, dejándola estar durante 20 días a la luz solar disuelta en cloroformo, obteniéndose una mezcla de los dos isómeros en proporción aproximadamente (Z:E) de 5:1. La asignación de configuraciones se discutirá en el apartado 2.1.8.

2.1.5.- Preparación de (Z) y (E) 4-bencilidén-2-metil-5(4H)-oxazolonas (XV).

El isómero estable era conocido, y ha sido obtenido por el mismo método que las (Z)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas, sustituyendo el ácido hipúrico por la N-acetilglicina(71). Los rendimientos son también excelentes en este caso, y no se detectó tampoco la presencia del isómero lábil.



(Z-XV)



(E-XV)

Sobre el correspondiente isómero (E) no hemos encontrado ninguna referencia en la bibliografía, por lo que intentamos obtenerlo por los métodos ya utilizados para las (E)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas. Los resultados fueron negativos. Por el método de isomerización con HBr lo que se obtuvo fue el producto de apertura del anillo de oxazolona, en lugar del correspondiente isómero (E). La reacción se llevó a cabo de dos maneras:

a) Con HBr 48% y saturando el medio de reacción con HBr gaseoso, lavando el sólido con agua y recrystalizando.

b) En benceno y saturando con HBr gaseoso, lavando el producto con éter y recrystalizando. Por los dos métodos se llegó al mismo producto de apertura; el ácido 1-acetamidocinámico.

En vista de este fracaso, se intentó por el método de Boyd

(55), que también falló, debido probablemente a la gran labilidad del perclorato de 2-metil-oxazolonio.

Ultimamente, también se ensayó la síntesis de Rao (57), que nos condujo a la recuperación de la N-acetilglicina de partida.

Por tanto, de la 4-bencilidén-2-metil-5(4H)-oxazolona no hemos podido obtener más que el isómero estable, pese a todos los intentos realizados por preparar el lábil.

2.1.6.- Espectros UV de (Z) y (E)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas (VI).

Las oxazolonas de este tipo absorben fuertemente en la región de 260-360 nm. Sin embargo, existe una variación en estos valores, dependiendo de los sustituyentes exocíclicos y de la conjugación.

Todos los espectros presentan dos bandas, la de mayor longitud de onda muestra una absorción intensa a 360-385 nm, dependiendo del sustituyente que porte el grupo fenilo de la posición exocíclica; la banda a menor longitud de onda absorbe entre 225-260 nm, y es menos intensa que la anterior, datos que concuerdan con los encontrados en la bibliografía (60).

Según Bennett y Hoerger (72), las bandas a mayor longitud de onda probablemente se originan de la polarización a lo largo del sistema conjugado que une a los dos grupos fenilos.

Las diferencias entre isómeros no son grandes. Las principales están en las intensidades de los máximos de la estructura fina en las bandas de menor longitud de onda y en el contenido de la estructura fina de la banda de mayor longitud de onda (véase, como ejemplo, la fig. 1). En los isómeros (Z), el coeficiente de extinción molar ($\epsilon=30.000-42.000$) de la banda de mayor longitud de onda, es ligeramente superior ($4.000-20.000$) al de los isómeros (E) ($\epsilon=20.000-37.000$); excepto en los casos de las oxazolonas correspondientes al 4-metilbenzaldehído (VI, R= 4-CH₃) y 4-nitrobenzaldehído (VI, R= 4-NO₂), en los que ocurre lo contrario.

La banda de mayor longitud de onda sufre un desplazamiento hacia valores mayores (desplazamiento batocrómico) con cualquier

tipo de sustitución en el anillo aromático exocíclico, si bien el efecto se hace notar con mayor intensidad con sustituyentes activantes como en los casos de 4-OCH₃ y 2-OCH₃, hecho ya observado con anterioridad (73). Así por ejemplo, cuando el anillo aromático exocíclico es el grupo fenilo, λ está en la zona de 360-361 nm, mientras que en los casos en que el anillo aromático está sustituido por 4-OCH₃ y 2-OCH₃, presenta una λ de 383 y 385 nm respectivamente.

Para evitar la etanolisis del anillo de oxazolona (72), se han registrado los espectros en acetonitrilo. Las disoluciones de los isómeros (Z) han permanecido inalteradas con el tiempo, pero en el caso de los isómeros (E) se observó que se isomerizaban cuantitativamente a los (Z), ya que se registró el espectro UV de una disolución del isómero (E) de la 4-(4-nitroarilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona, abandonada durante tres días en la oscuridad, y se obtuvo un espectro idéntico al del correspondiente isómero (Z), hecho que coincide con lo encontrado por otros autores (60,63) para el caso de la (E)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona. Una disolución de este producto en acetonitrilo y en presencia de luz llegó a un equilibrio entre los dos isómeros (60% de (Z) y 40% de (E)). Si esta mezcla se deja estar en la oscuridad, se obtiene de nuevo exclusivamente el isómero (Z). Si, dicha disolución de isómero (Z) se pone a la luz, se recupera la mezcla de los dos isómeros en la misma proporción anterior.

Por estas razones, los espectros se registraron inmediatamente después de preparar la disolución, a fin de evitar en lo posible la isomerización.

En la tabla nº XXII pág. 222 se resumen los valores de λ y ξ para estas oxazolonas.

2.1.7.- Espectros IR de (Z) y (E)-4-arilidén(alquilidén)-2-aril(alquil)-5(4H)-oxazolonas

Todas presentan una banda de gran intensidad correspondiente al enlace C=O.

La existencia de otros grupos en la molécula produce can-

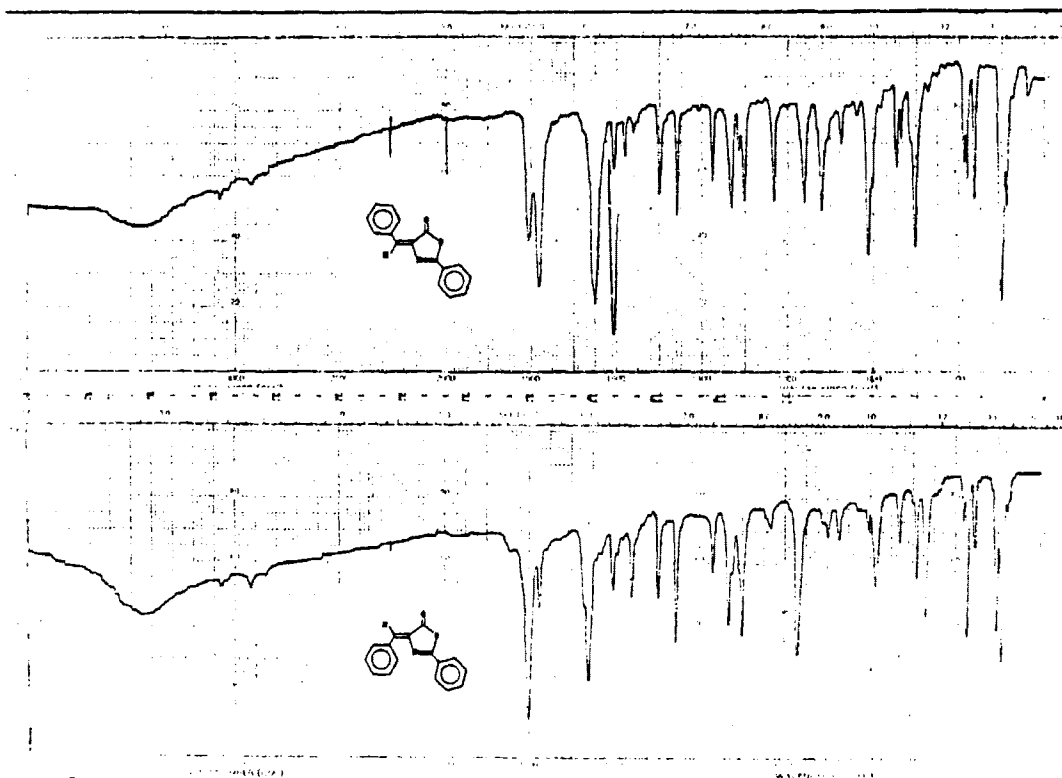


Fig. 2.- Espectros IR (KBr) de (E) y (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxa
zolonas.

bios en la posición de las bandas, y especialmente en la de $C=O$.

Las γ lactonas $\alpha\beta$ -insaturadas suelen dar la banda de $C=O$ alrededor de 1800 cm^{-1} . Nuestras oxazolonas presentan en esta región dos bandas (a veces las dos muy intensas, en otros casos una fuerte y la otra débil) una hacia $1795\text{--}1820\text{ cm}^{-1}$ y otra a $1760\text{--}1780\text{ cm}^{-1}$ y que atribuimos, al menos en parte, a las vibraciones de tensión $C=O$ simétrica y antisimétrica del sistema $\text{>C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$. La banda correspondiente al $C=N$ es difícil de identificar, debido a las grandes variaciones de intensidad y a la proximidad de la región de vibración de tensión $C=C$. Ambas aparecen en la zona de 1600 a 1670 cm^{-1} . De la observación de las tablas de IR (74) se desprende que la vibración de tensión $C=N$ en sistemas $\alpha\beta$ -insaturados es de $1630\text{--}1660\text{ cm}^{-1}$ y que la tensión $C=C$ de sistemas carbonílicos $\alpha\beta$ -insaturados es de $1590\text{--}1640\text{ cm}^{-1}$. Basándonos en esto, y en otros antecedentes (75), asignamos a la tensión $C=N$ la banda que aparece hacia $1650\text{--}1660\text{ cm}^{-1}$ y a tensión $C=C$ la que aparece alrededor de 1600 cm^{-1} .

Las diferencias entre los espectros IR de los isómeros no son concluyentes, si bien se observan algunas zonas (como por ejemplo, la de tensión $C=O$) en las que hay pequeños desplazamientos en las frecuencias de las bandas ó en las intensidades. A título de ejemplo, en la fig. 2, se incluyen los espectros IR de un par de estas oxazolonas.

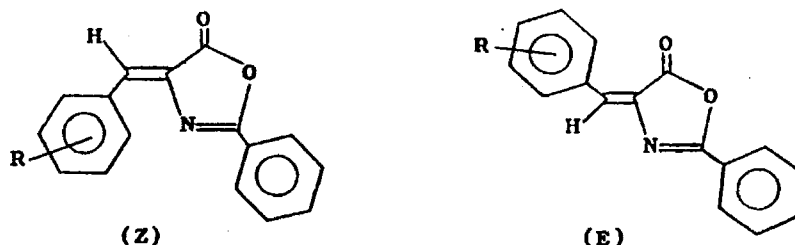
En los casos de (Z)-4-alquilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona - (XVI) y (Z)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-oxazolona (XV), la región a $2900\text{--}2960\text{ cm}^{-1}$ presenta las señales correspondientes a la tensión $C-H$ saturado.

La tabla VIII pág. 182 resume las bandas más características de cada una de estas oxazolonas.

2.1.8.- Espectros ^1H -RMN de (Z) y (E)-4-arilidén(alquilidén)-2-fenil(alquil)-5(4H)-oxazolonas

El problema fundamental en las (Z) y (E)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas (VI) está en la asignación del protón vinílico, ya que en muchos casos (sobre todo en los isómeros E) solapa con

la posición de los protones aromáticos.



Según el estudio ya mencionado anteriormente, y realizado por Morgenstern y col. (20), el protón vinílico en la (E)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona aparece a $\delta=7,53\text{ppm}$ y en el correspondiente isómero (Z) a $\delta=7,27\text{ppm}$.

En todos los pares de isómeros que hemos preparado, este hecho se reproduce de una manera sistemática; el protón vinílico de los isómeros (Z) aparece ligeramente destacado hacia campo más alto que los aromáticos, mientras que el de los isómeros (E) origina un singlete 0,2-0,3ppm más bajo, solapando con los protones de los anillos aromáticos en la mayoría de las ocasiones.

Con el fin de determinar si la diferencia de proximidad de los protones vinílicos al grupo $\text{C}=\text{O}$ en los isómeros (E) y (Z) podía ser detectada con reactivos de desplazamiento, registramos los espectros de ambos en presencia de $\text{Pr}(\text{fod})_3$.

En la fig. 3 pueden verse los resultados. En el isómero (Z), el protón vinílico sufre un desplazamiento de 0,84ppm hacia campo más alto mientras que en el (E) es solamente de 0,25ppm, también hacia campo más alto.

Por lo que se refiere a la 4-etilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona (XVI), no existe unanimidad en la asignación de configuraciones al par de isómeros (4,64,65). El protón vinílico del isómero estable (que fué el único obtenido por nosotros) aparece como un cuartete centrado a $\delta=6,75\text{ppm}$ ($J_{\text{CH}_3-\text{H}} = 8\text{Hz}$). Al no haber conseguido preparar el isómero lábil por otros medios, se sometió una disolución del estable, en Cl_3CD , a una fotoisomerización. El espectro de ^1H -RMN mostró la aparición de un nuevo cuartete a $\delta=6,90\text{ppm}$ ($J=8\text{Hz}$) que integraba por 1/5 del anterior. Si en estos

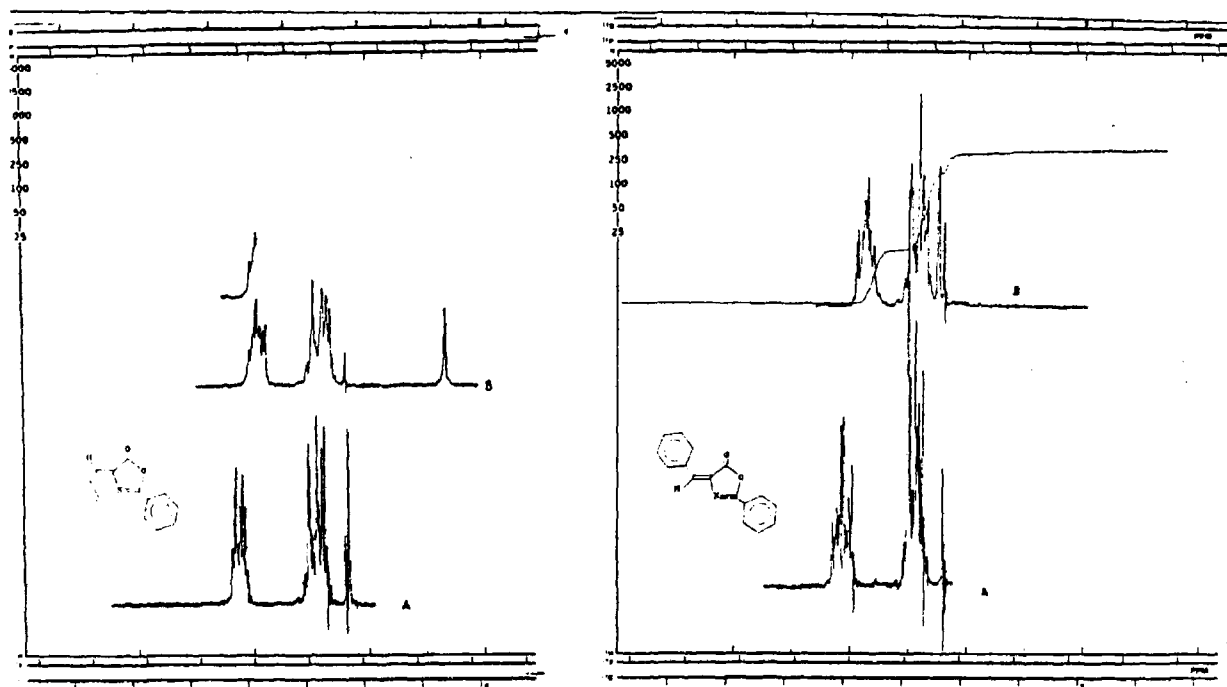
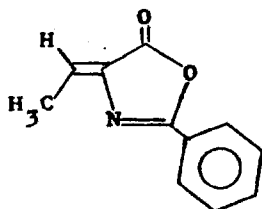
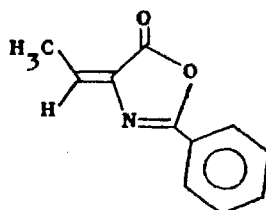


Fig. 3.- Región aromática del espectro de ^1H -RMN (100; Cl_3CD) de (Z) y (E) -4-benzilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas. A) Espectro normal; B) Después de adicionar $\text{Pr}(\text{fod})_3$.

compuestos se mantuviese la misma tónica que en los arilidén derivados, el isómero estable (con $\delta_{\text{H}}=6,75\text{ppm}$) debería ser el de configuración (Z) y al lábil (con $\delta_{\text{H}}=6,90\text{ppm}$) le correspondería la (E).



(Z-XVI)
Isómero estable



(E-XVI)
Isómero lábil

En lo que respecta al metilo, en el isómero estable (Z) resuena como doblete centrado a $\delta=2,24\text{ppm}$ ($J_{\text{CH}_3-\text{H}} = 8\text{Hz}$) mientras que en el isómero lábil (E) lo hace a $\delta=2,35\text{ppm}$, de lo que se deduce que el metilo cis al grupo C=O resuena a menor campo que si estuviera trans, hecho que está de acuerdo con lo observado por otros autores (116) en isómeros de 4-(1-ariletilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolonas.

Como una comprobación de la asignación configuracional dada a este par de isómeros, añadimos a la solución mezcla de los dos (producto de la fotoisomerización), $\text{Pr}(\text{fod})_3$ como reactivo de desplazamiento y, de manera similar a lo que ocurría en los arilidén derivados, el protón vinílico del (Z) se desplaza, hacia campo más alto, más (0,45ppm) que el del isómero (E) (0,20ppm).

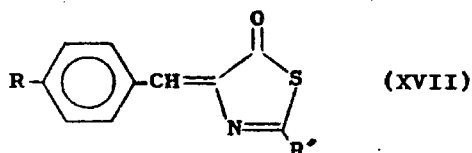
En el caso de la 4-bencilidén-2-metil-5(4H)-oxazolona (XV), el protón vinílico aparece a $\delta=7,2\text{ppm}$, que es del orden de la frecuencia de los protones vinílicos de los isómeros de (Z)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona, por lo que lógicamente debe tratarse del isómero (Z).

Los datos completos de los espectros de ^1H -RMN de todas estas oxazolonas se pueden observar en la tabla XV, pág. 193.

2.2.- PREPARACION Y PROPIEDADES DE 4-ARILIDEN-2-ARIL(ALQUIL)-5(4H)-TIAZOLONAS

2.2.1.- Métodos de preparación de 4-arilidén-2-aril(alquil)-5(4H)-tiazolonas (XVII).

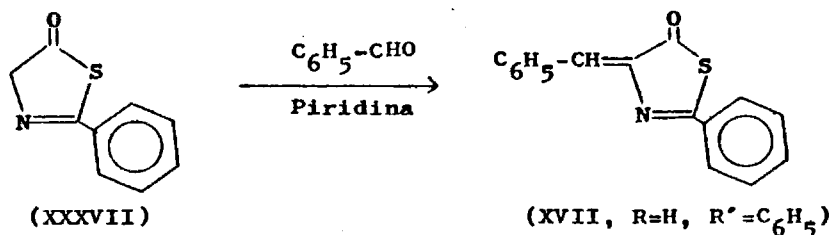
Al igual que las oxazolonas, las tiazolonas se pueden considerar como anhídridos de α -tioacilaminoácidos y pueden clasificarse en dos grupos: saturadas e insaturadas. Nuestro interés se centra en las insaturadas del tipo siguiente:



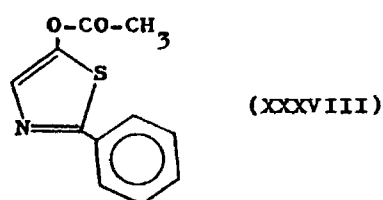
Una tiolactona muy conjugada, como es el caso de (XVII, $R \approx C_6H_5$ y $R = H$), ha sido descrita anteriormente, en conexión con los estudios estructurales de la penicilina (76).

Se conocen dos métodos generales de síntesis de estos productos:

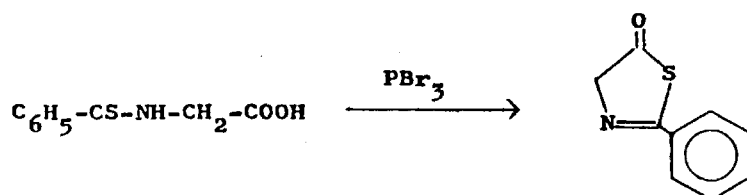
a) Por condensación en presencia de trazas de piridina de 2-fenil-5(4H)-tiazolona (XXXVII) con aldehidos aromáticos ó con acetona (77):



La ciclación de los α -tioacilaminoácidos se lleva a cabo con anhídrido acético (77), aunque si existen trazas de piridina en el medio de reacción se obtienen simultáneamente un acilderivado del tipo siguiente (78):

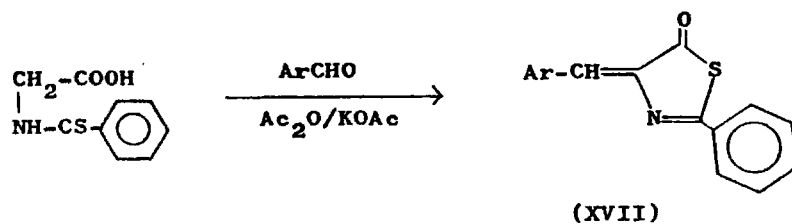


Esta reacción de ciclación se puede también llevar a cabo con PBr_3 (79) según el siguiente esquema:

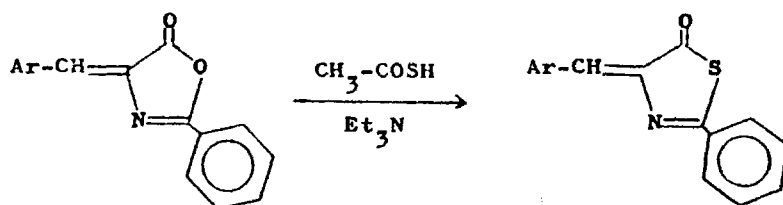


Posteriormente se ha utilizado como agente deshidratante de los α -tioacilaminoácidos el ácido trifluoroacético (80), reacción que se lleva a cabo a temperatura ambiente; en el caso del ácido tiohipúrico los rendimientos no pasan del 20%, pero en otros N-tio benzoilaminoácidos, son casi cuantitativos.

Existe una variante de esta reacción que consiste en la condensación directa del benzaldehído y el ácido tiohipúrico en presencia de anhídrido acético y acetato potásico (79), de un modo similar al método de Erlenmeyer para las oxazolonas:



b) Por acción de tioácidos ó H_2S sobre las correspondientes oxazolonas. En la bibliografía no hemos encontrado más que la aplicación a un caso, el de la 4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona (79,81-83):



2.2.2.- Estereoquímica de 4-arilidén-2-aril(alquil)-5(4H)-tiazolonas (XVII).

A la vista de sus estructuras, es posible teóricamente la existencia de dos isómeros geométricos, al igual que en el caso de las oxazolonas.

Mientras que la estereoquímica de las oxazolonas ha sido muy estudiada y discutida, solamente hemos hallado una referencia en la literatura sobre isomería en tiazolonas (83), centrada exclusivamente, en el caso de la 4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolona (XVII, R= H, R'= C₆H₅), donde se afirma obtener los dos isómeros, si bien se basan exclusivamente en los puntos de fusión, - que, por otra parte, son muy próximos (132º y 139º).

El isómero estable (Z-XVII, R=H, R'=C₆H₅) lo obtienen a partir de la correspondiente oxazolona por tratamiento con ácido tiolacético, dando como p.f. 130ºC, que coincide con el obtenido por tratamiento de 2-fenil-5(4H)-tiazolona con benzaldehído en anhídrido acético (77). En la literatura se describen puntos de fusión más elevados para este producto: 131ºC (79) y 132-3ºC (82).

El isómero lábil (E-XVII, R=H, R'=C₆H₅), aseguran obtenerlo a partir de la correspondiente oxazolona con ácido tiolacético ó por isomerización con HBr 48% del isómero estable, el p.f. es de 139ºC. No se dan otros datos de estos productos.

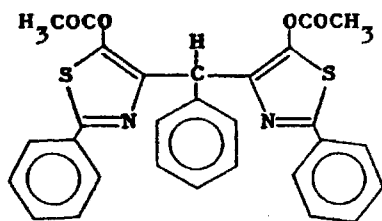
2.2.3.- Preparación de 4-arilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolonas (XVII, R'=C₆H₅)

La preparación se llevó a cabo por condensación directa del ácido tioripúrico con el aldehído correspondiente, en presencia

de acetato sódico y anhídrido acético (condiciones de azlactonización). Se hicieron reaccionar tres aldehídos diferentes (benzaldehído, 4-metoxibenzaldehído y 4-clorobenzaldehído). El rendimiento fué siempre del orden del 70%.

Los datos de ^1H -RMN indican que los isómeros obtenidos son los (Z), (ver 2.2.6, pág. 45).

Merece reseñarse el hecho de que en la síntesis de la (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolona (Z-XVII, $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_5$), aislamos, además del producto deseado, un sólido cristalino (XXXIX). Basándonos en las técnicas analíticas y espectroscópicas usuales, asignamos como más probable la siguiente estructura:



(XXXIX)

Dicho producto proviene de la condensación de una molécula de benzaldehído con dos de ácido tiohipúrico (previamente cicladas a 2-fenil-5(4H)-tiazolona) con acetilación simultánea o posterior del anillo de tiazolona. La acetilación del anillo de tiazolona bajo diferentes condiciones había sido ya descrito (77); sin embargo, no hemos encontrado precedentes de este caso. El rendimiento en este producto aumenta cuando se hace reaccionar al benzaldehído con doble cantidad de ácido tiohipúrico.

En el espectro IR de este producto se distingue claramente a 1780 cm^{-1} la banda de absorción $\text{C}=\text{O}$ (aceto) de gran intensidad, una banda de intensidad media a 1560 cm^{-1} pudiera ser de la vibración arilo-H ó bien de la vibración de tensión $\text{C}=\text{C}$. También se observa claramente una banda muy intensa a 1170 cm^{-1} perteneciente a la tensión $\text{C}-\text{O}$ éter. Las bandas correspondientes a la -

monosustitución aromática se observan a 765 y 740 cm^{-1} . Los datos tabulados se pueden observar en el apartado 3.2.1, pág. 131.

En su espectro de ^1H -RMN, se ve un singlete a $\delta=2,04\text{ppm}$ - que integra por 6H y que corresponde a los dos grupos metilos de los radicales acetilos, a $\delta=5,99\text{ppm}$ se observa un singlete que integra por un protón que pertenece al carbono terciario de la molécula, el multiplete centrado a 7,32 ppm integra por 11 protones aromáticos (núcleo aromático proveniente del aldehído y los protones meta y para de los grupos fenilo de los dos anillos de tiazolona), mientras que el multiplete a $\delta=7,81\text{ppm}$ integra por cuatro protones que pertenecen a los protones orto de los fenilos de los anillos de tiazolona.

Los datos completos se pueden observar en la parte experimental, pág. 131.

En su espectro de ^{13}C -RMN (ver tabla en pág. 131) se deducen de manera inequívoca los siguientes datos: una señal a $\delta=20,2\text{ppm}$ que se asigna a los metilos del grupo acetilo. La señal a $\delta=45,2\text{ppm}$ pertenece al C nº 10 (ver pág. 131), la señal a 159,3ppm se asigna al carbono del grupo C=N del anillo de tiazolona y la señal a 167ppm se asigna al carbono de los grupos C=O. El resto de las señales pertenecen a carbonos cuaternarios y aromáticos - que no se pueden asignar de forma concluyente.

También la (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolona se sintetizó a partir de la (Z)-oxazolona correspondiente con ácido tiolacético, con un rendimiento del 50-55%.

Los intentos de preparación de los isómeros (E) fueron más problemáticos. Primeramente se abordó la isomerización con HBr - del correspondiente isómero (Z). Pese a todos los intentos realizados, se recuperó sistemáticamente el producto de partida. Tan sólo en el caso de la 4-(4-metoxibencilidén)-2-fenil-5(4H)-tiazolona se obtuvo el isómero (E), con rendimiento casi cuantitativo, y que se mostró lo suficientemente estable como para permitir su aislamiento en estado de pureza cromatográfica; su espectro de ^1H -RMN confirma de manera concluyente la transformación ocurrida. En vista de esto, se realizaron en el caso de la 4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolona, nuevos intentos de isomerización, sustitui-

yendo el disolvente (HBr 48%) por cloroformo, benceno, dioxano, acetato de etilo y éter, pero no se detectó, ni tan siquiera cromatográficamente, la presencia del isómero (E). No obstante, cuando se intentó la isomerización en acetonitrilo, se detectó cromatográficamente la existencia de una mezcla de los dos isómeros, aunque al intentar separarlos por cromatografía en capa preparativa, la fracción del isómero (E) se transformó rápidamente en isómero (Z), probablemente durante el proceso de extracción con benceno, lo que parece indicar una gran labilidad.

En vista de ello, se intentó obtener dicha (E)-tiazolona por otros métodos ya mencionados anteriormente en relación con la síntesis de (E)-oxazolonas. Así, siguiendo el método de Boyd (55) se hizo reaccionar el perclorato de tiazolonio con benzaldehído en acetato de etilo, pero se obtuvo el isómero (Z); no se detectó en las aguas madres la presencia del otro isómero.

Por el método de Rao (57) se obtuvo el isómero (Z) con muy buenos rendimientos.

Por último, todos los intentos de transformar la (E)-oxazolona correspondiente con ácido tiolacético en la (E)-tiazolona condujeron únicamente al isómero (Z) de la tiazolona.

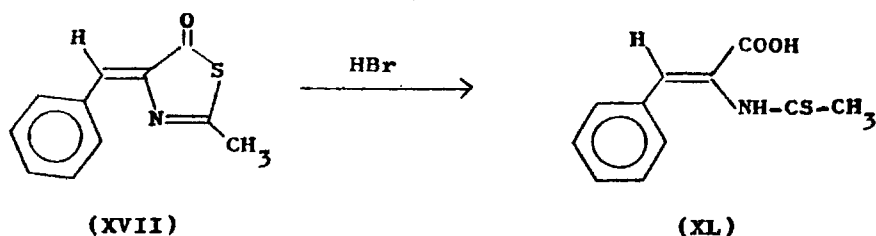
Todas las identificaciones se hicieron atendiendo a los R_f y especialmente a los espectros de ^1H -RMN.

2.2.4.- Preparación de 4-bencilidén-2-metil-5(4H)-tiazolonas (XVII, $R=\text{H}$, $R'=\text{CH}_3$)

Sobre este tipo de tiazolonas no conocemos antecedentes.

El isómero (Z) se obtuvo por reacción de la correspondiente (Z)-oxazolona con ácido tiolacético.

Todos los intentos de obtención del isómero (E) fracasaron, al igual que nos ocurrió con las tiazolonas del tipo anteriormente reseñado. Así, en las tentativas de isomerización con HBr del isómero (Z), lo que se obtuvo siempre fue el producto de apertura del anillo de tiazolona (XL).



2.2.5.- Espectros IR de 4-arilidén-2-fenil(metil)-5(4H)-tiazolonas (XVII).

En la región de $1670\text{--}1695\text{ cm}^{-1}$ aparece la banda de tensión $\text{C}=\text{O}$, en algunos casos como en las (Z)-4-bencilidén-2-fenil(metil)-5(4H)-tiazolonas, aparecen dos bandas que podrían ser debidas a las vibraciones de tensión $\text{C}=\text{O}$ simétrica y antisimétrica. Las frecuencias de las vibraciones de tensión $\text{C}=\text{O}$ de las tiazolonas del presente trabajo concuerdan perfectamente con la descrita previamente para la (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolona a 1684 cm^{-1} (83). Esta diferencia en la posición de la banda de absorción carbónica respecto a la observada en las correspondientes oxazolonas (alrededor de 1780 cm^{-1}) puede ser debida a que el S es más polar que el O_2 (83,84).

Si la asignación en las oxazolonas de las bandas correspondientes a vibración de tensión $\text{C}=\text{N}$ y $\text{C}=\text{C}$ fue problemática, en las tiazolonas lo es aún más, ya que ambas bandas aparecen más próximas. Hemos asignado a tensión $\text{C}=\text{N}$ la banda alrededor de 1610 cm^{-1} , que por otra parte coincide con la dada en la bibliografía para este tipo de productos (83,85) mientras que la tensión $\text{C}=\text{C}$ se asigna a la banda que aparece entre $1570\text{--}1590\text{ cm}^{-1}$.

En el caso del único par de isómeros aislado (Z) y (E)-4-(4-metoxibencilidén)-2-fenil-5(4H)-tiazolonas (E y Z-XVII, $\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}=\text{4-OCH}_3$) sus espectros IR difieren muy ligeramente, encontrándose se las mayores discrepancias en la zona de la vibración de tensión $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ y vibración C-H fuera del plano de los anillos aromáticos.

En todos los espectros se observan bandas de vibración C-H fuera del plano correspondientes a monosustitución y p-sustitución aromática.

En la tabla nº IX pág. 185 se detallan las principales bandas de los espectros de estas tiazolonas.

2.2.6.- Espectros de ^1H -RMN de 4-arilidén-2-fenil(metil)-5(4H)-tiazolonas (XVII).

Al igual que en las oxazolonas, el protón vinílico en los tres isómeros (Z) obtenidos aparece a $\delta=7,18-7,28\text{ppm}$, es decir, a campo mayor respecto a los protones aromáticos, mientras que en el único isómero (E) aislado, (E)-4-(4-metoxibencilidén)-2-fenil-5(4H)-tiazolona (E-XVII, $\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}=\text{4-OCH}_3$), se observa el protón vinílico en la zona de los protones aromáticos, aunque afortunadamente es fácilmente distinguible a $\delta=7,7\text{ppm}$.

Al registrar el espectro de (Z)-4-bencilidén-(6 4-metoxibencilidén)-2-fenil-5(4H)-tiazolonas en DMSO, los protones vinílicos se desplazan hacia campo menor 0,14 y 0,10ppm respectivamente, - mientras que la (E)-4-metoxibencilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolona da un espectro idéntico al del correspondiente isómero (Z) en el mismo disolvente, lo cual nos confirma la escasa estabilidad de estos isómeros.

Resumiendo, hemos observado, en los pocos casos que hemos podido estudiar, un absoluto paralelismo en el comportamiento en ^1H -RMN de las 4-arilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolonas (XVII, $\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_5$) y las correspondientes oxazolonas. Así pues, en el caso del 4-metoxibenzaldehído, el protón vinílico del isómero Z de la oxazolona se observa a $\delta=7,24\text{ppm}$ y el de la tiazolona a 7,28ppm, mientras que el protón vinílico del isómero (E) de la oxazolona se observa en $\delta=7,55\text{ppm}$ y el de la tiazolona a 7,70ppm.

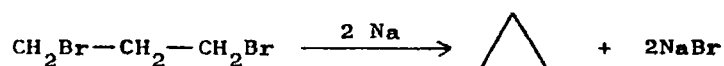
En la tabla nº XVI pág. 199 se detallan los espectros de estas tiazolonas.

2.3.- PREPARACION Y PROPIEDADES DE ESPIRODERIVADOS DE OXAZOLONAS

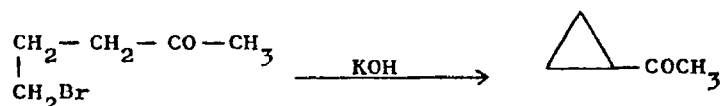
2.3.1.- Síntesis del anillo de ciclopropano

Existen varios métodos para la creación de un anillo de ciclopropano en una molécula. Fundamentalmente son los siguientes:

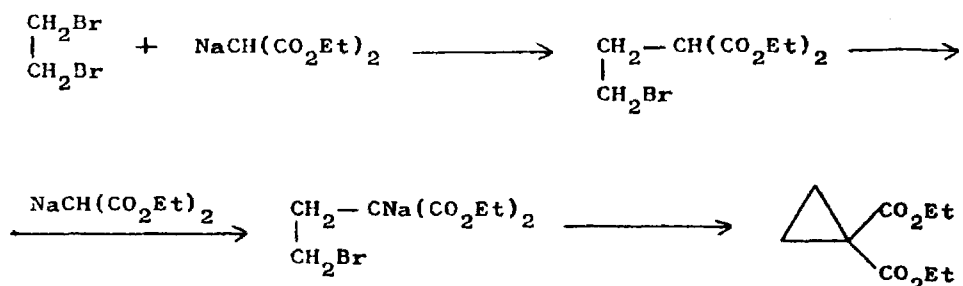
1) A través de una reacción intramolecular de Wurtz:



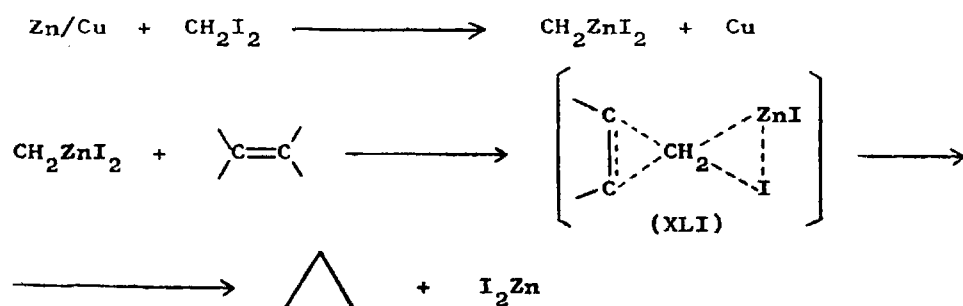
2) Por deshidrohalogenación intramolecular:



3) Por reacción de sodio malonato de etilo con dihalogenuros vecinales:



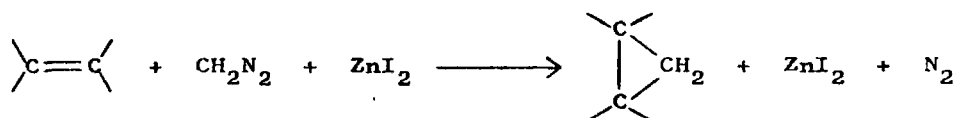
4) A través de la reacción de Simmons y Smith (86). Estos autores encontraron que el ioduro de metileno reacciona con el par Zn/Cu en éter, dando una solución que, una vez filtrada, no contenía Cu, y que reacciona con olefinas en condiciones suaves, creando anillos de ciclopropano (frecuentemente con buenos rendimientos), que por otra vía no se podrían obtener. Esta reacción es cis estereoespecífica. Se han ensayado varios pares de Zn/Cu (87), y se ha visto que el papel del Cobre no era otro que el de activar la superficie del Zn para la reacción.



Simmons y Smith, suponen la formación del intermediario - (XLI), el cual sufre una eliminación 1,3 de I_2Zn y da el ciclopropano. Este mecanismo también ha sido apoyado por Hoberg (88).

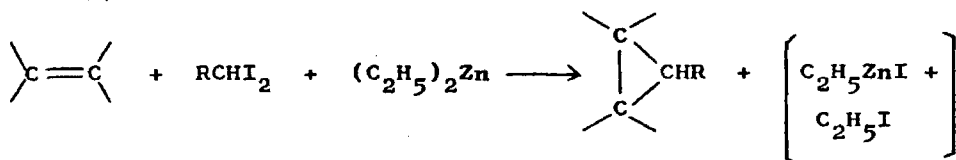
Posteriormente han aparecido dos variantes de esta reacción:

a)



El diazometano reacciona con I_2Zn en éter para formar un reactivo que convierte los dobles enlaces en ciclopropanos (89).

b)



El ioduro de metileno en éter reacciona con compuestos insaturados para dar los correspondientes derivados ciclopropánicos (90,91). Los autores postulan como especies activas de la reacción RZnCHR'I y $\text{Zn}(\text{CHR'I})_2$, y no la propuesta por Simmons y Smith - $(\text{ICHR'})_2\text{ZnZnI}_2$.

La reacción de Furukawa y col. (90), es particularmente útil cuando el I_2CH_2 está sustituido (alquil, aril) ya que se obtienen los correspondientes derivados ciclopropánicos con buenos

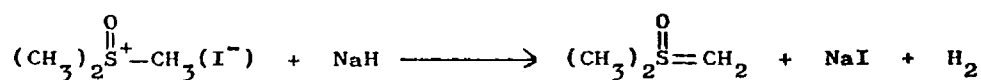
rendimientos, mientras que con el par Zn/Cu, los rendimientos son bajos.

Estas reacciones (86,87,89-91) se han venido usando como método de síntesis de ciclopropanos en alquenos, hidrocarburos con varios dobles enlaces y alquenos sustituidos con grupos hidroxilos.

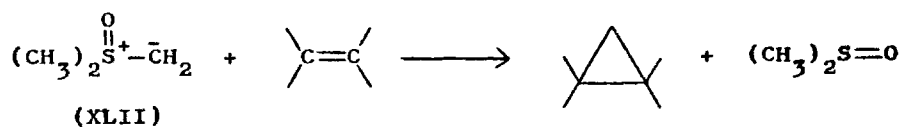
La posibilidad de que las cetonas α, β -insaturadas (igual que los esteres α, β -insaturados) den lugar a ciclopropano, depende de la estructura inicial de la cetona (92,93). Se ha sugerido que el protón enolizable en la posición γ interfiere en la reacción; sin embargo, cetonas cíclicas α, β -insaturadas y no sustituidas generalmente dan buenos rendimientos de ciclopropilcetonas.

En general el método no suele ir bien en dobles enlaces conjugados con un grupo carbonílico, como es nuestro caso.

5) Por reacción de dobles enlaces con ioduro de trimetilsulfonio y una base fuerte, como NaH (reactivo de Corey) (94-96).



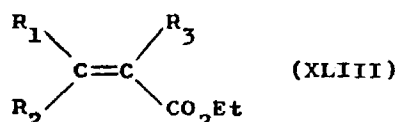
(XLII)



(XLII)

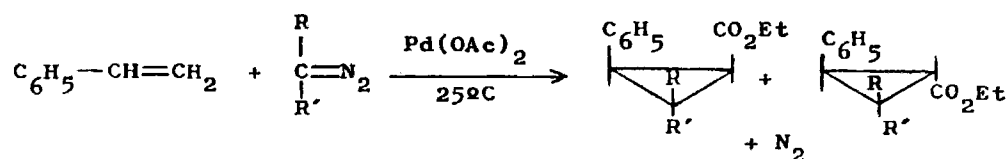
Esta reacción se utiliza sobre todo para cetonas α, β -insaturadas que por una adición tipo Michael de (XLII) al doble enlace da estereoespecíficamente la correspondiente ciclopropilcetona (97).

Posteriormente en 1967 (98) Landor y col. aplicaron este método a esteres y nitrilos trisustituidos α, β -insaturados, (XLIII) utilizando dimetilformamida como medio de reacción, ya que en este disolvente la formación de la especie activa (XLII) es más rápida que en DMSO, dando derivados ciclopropánicos trans-



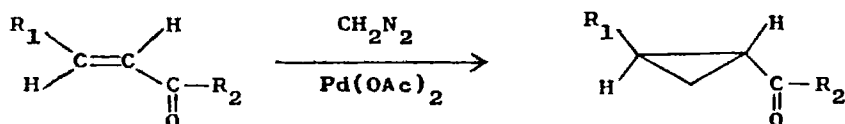
sustituídos. Sin embargo, el procedimiento no es general para todos los compuestos carbonílicos α, β -insaturados.

6) Por reacción de olefinas con diazoderivados, en presencia de $Pd(OAc)_2$ a $25^\circ C$ (99):

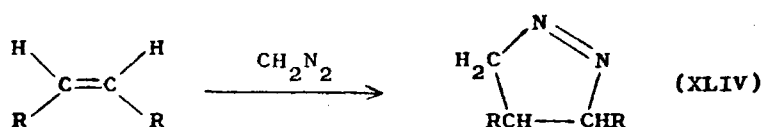


Los rendimientos son prácticamente cuantitativos en condiciones térmicas suaves.

Posteriormente en 1975 (100), Mende y col. aplicaron este método a varios compuestos carbonílicos α, β -insaturados, encontrando que el reactivo se adicionaba de una manera cis-estereoespecífica a cetonas α, β -insaturadas α, α ó α, β disustituídas con muy buenos rendimientos (80-90%), mientras que las trisustituídas no reaccionaron, en contraste con lo que ocurría con los métodos de Corey (97) y Landor y Punja (98).



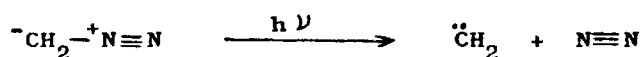
7) Por descomposición de pirazolinas. Estas pueden prepararse a partir de compuestos insaturados por adición de diazometano o hidrazina. En efecto, el diazometano se comporta realmente como un dipolo 1,3 y como tal puede sufrir reacciones de cicloadición para dar lugar a Δ^1 -pirazolinas (XLIV) (101), según el esquema general:



El mecanismo parece ser una cicloadición 3+2 (102), si bien también existe otro punto de vista favorable a un mecanismo en dos pasos, a través de intermedios birradicálicos (103).

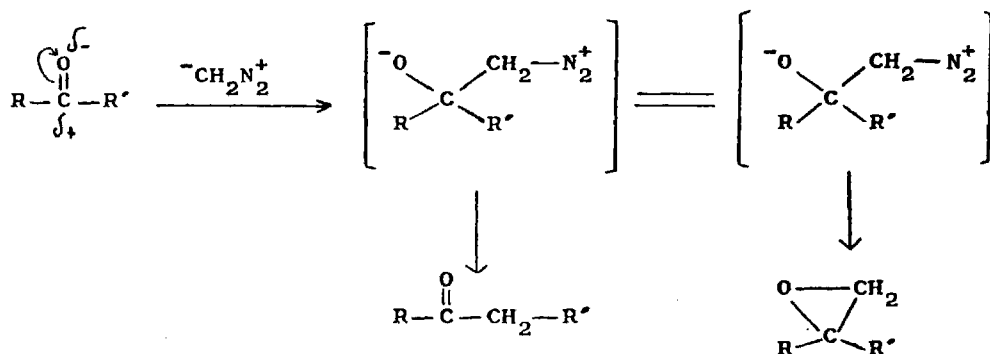
En muchas de estas reacciones las Δ^1 -pirazolinas son estables ó pueden sufrir una isomerización a Δ^2 -pirazolinas (104); en otros casos, las pirazolinas no pueden ser detectadas, ya que se descomponen.

Otro mecanismo que explica la formación de ciclopropano, es la termólisis o fotólisis de CH_2N_2 dando lugar a un carbeno:



El carbeno originado puede dar lugar a reacciones de inserción en enlaces C-C o C-H. Estas reacciones requieren la presencia de luz o temperaturas elevadas.

El diazometano no solamente reacciona con olefinas, sino también con grupos CO, CN, COOH, etc., encontrándose en la bibliografía numerosos datos al respecto (105). Así, al reaccionar con los grupos C=O puede dar lugar a la formación de oxiranos y compuestos carbonílicos homólogos a través de una adición nucleófila del diazometano al carbono carbonílico:



La adición de diazometano a esteres α, β -insaturados fué ya observada por Büchner en 1888 (106), y también existen antecedentes bibliográficos de la adición de diazometano a ciertas 4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas (107-109).

Intentos de obtener espiroderivados de 4-aril(alquil)-2-fenil(metil)-5(4H)-oxazolonas por el método de Simmons-Smith (86,87) fracasaron, al igual que por el método de Paulissen (99). Por el contrario, el procedimiento de Corey (94-97) y la adición de diazometano, conducen, a espiroderivados, aunque los rendimientos no son excesivamente buenos.

Las adiciones de CH_2N_2 a varias 4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas similares han sido descritas en la bibliografía (25, -107-109), así como también algún caso de formación del ciclopropano en azlactonas condensadas con piridinaldehidos, a través de la adición de diazometano o reactivo de Corey (110); en ambos casos, los rendimientos son parecidos y bajos (20-30%). Nada se menciona acerca de la estereoquímica de los productos resultantes.

De lo dicho hasta aquí se deduce que, como métodos generales de preparación de los espiroderivados de oxazolonas, únicamente parecen viables el método de Corey -que adolece del inconveniente de la indeseable apertura del anillo de oxazolona, por la fuerte basicidad del medio-, y la adición de diazometano, que no presenta esta dificultad, pero que lleva a la formación de numerosos productos secundarios, a través de transposiciones, adiciones sucesivas del reactivo, etc.

Sin embargo, y dado que los rendimientos de las reacciones parecían similares (110), nos decidimos por el uso del diazometano, precisamente por las posibilidades de estudio de la estereoquímica y de aquéllos productos secundarios.

2.3.2.- Adición de diazometano a oxazolonas

Ya es conocida la amplia variedad de productos que se pueden obtener en las adiciones de diazometano a compuestos con varios grupos reactivos ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$, etc.) variando su proporción e incluso el tipo de productos formados, cambiando el disolvente,

temperatura, etc.; por tanto, es nuestro propósito, llevar a cabo un estudio de todos los compuestos formados, utilizando disolventes y temperaturas distintas. Elegimos, basándonos en nuestra propia experiencia anterior, dos condiciones tipo: 0°C y éter como disolvente de reacción, y 45°C, con benceno como disolvente, observando, además (al menos semicuantitativamente), las proporciones relativas de los componentes de la mezcla resultante.

Por otra parte, en todas las adiciones de CH_2N_2 a las oxazolonas anteriormente citadas (107-109) no se ha hecho ninguna referencia a la estereoquímica de los productos de partida, ni de los obtenidos, por ello nos proponemos también estudiar la estereoquímica de los productos que surjan, si ello es posible.

2.3.2.1.- Adición de CH_2N_2 a (Z) y (E)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas.

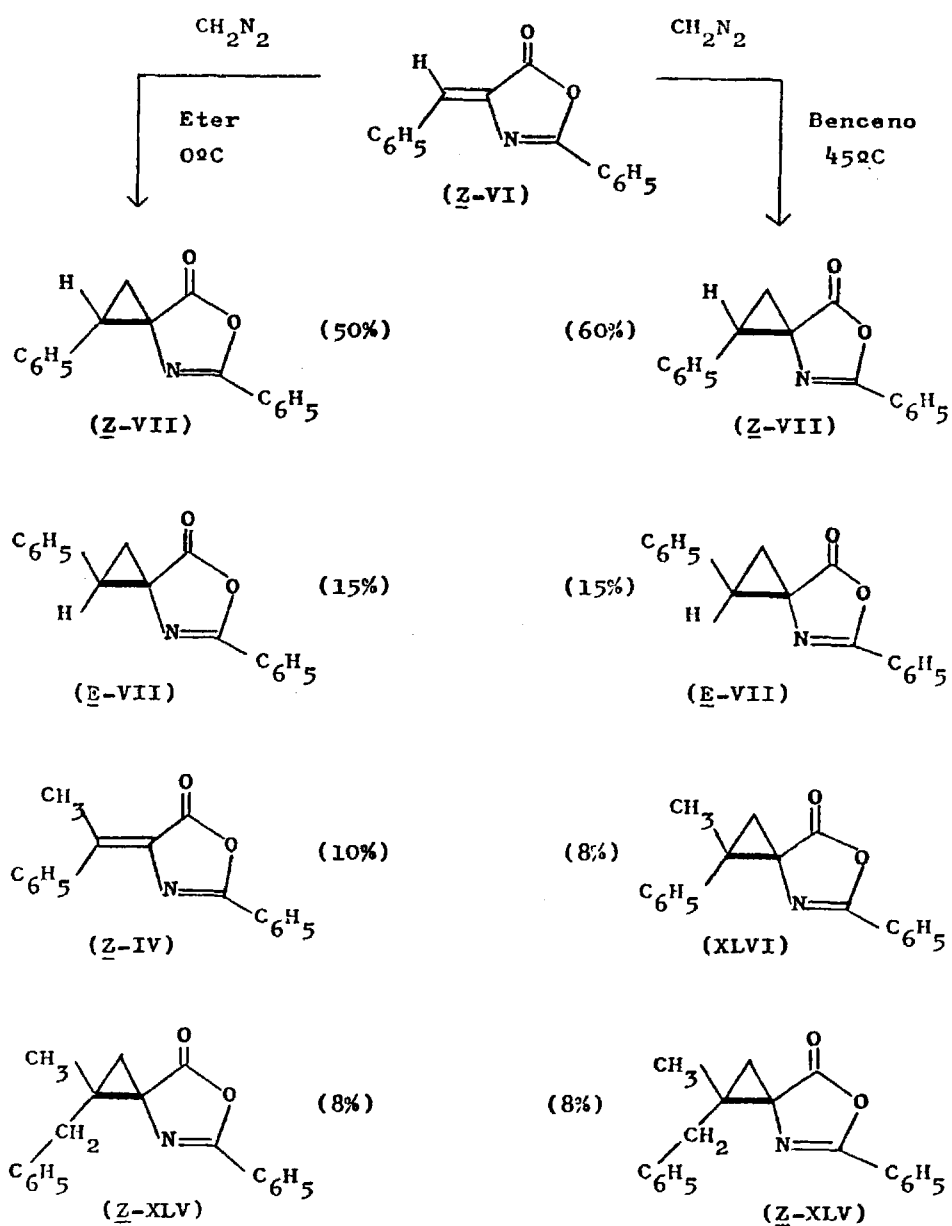
Como se ha mencionado anteriormente, la adición de diazometano se llevó a cabo bajo dos condiciones distintas; en éter a 0°C y en benceno a 45°C. La reacción es estereoselectiva, y se obtienen productos de adición, no solamente de una, sino de dos e incluso tres moléculas de diazometano, si bien el producto mayoritario es el correspondiente [2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (VII, R=H) (50%), (cualquiera que sea el isómero del que se parta, como las condiciones de reacción que se empleen), seguido del correspondiente espiroderivado isómero (ver esquemas 1 y 2, págs. 53 y 54).

De una manera general se puede asegurar que el rendimiento en los espiroderivados de ambos isómeros es algo superior llevando a cabo la reacción a 45°C.

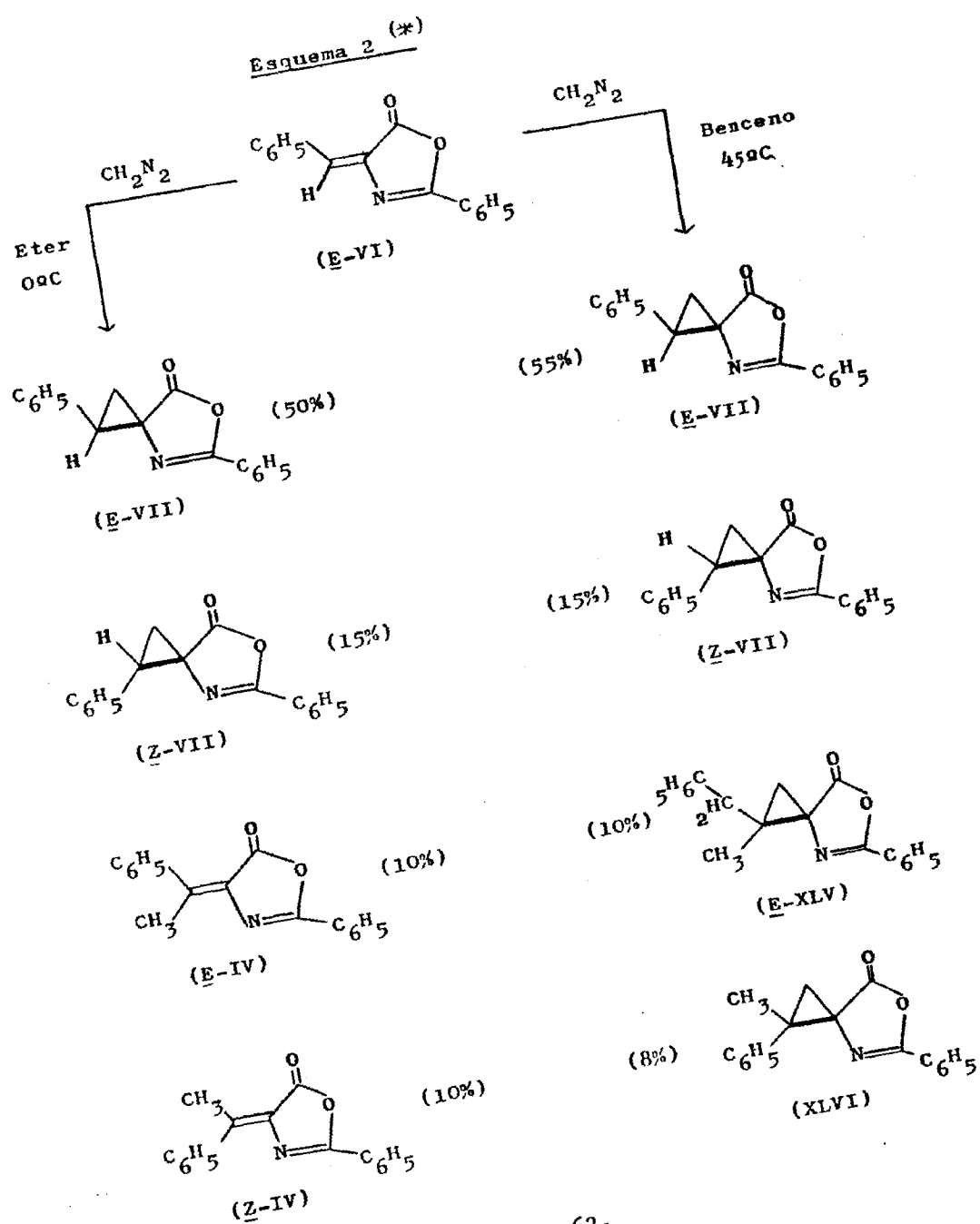
De la observación de los productos obtenidos se deduce que, mientras a 0°C se forma la 4-(1-feniletílidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (IV, 10%), en la reacción a 45°C no se detecta, ni aún cromatográficamente, la presencia de dicho compuesto.

Otro hecho a destacar sobre este producto es que en la adición de CH_2N_2 a la (Z)-oxazolona no se obtiene más que un isómero, mientras que en la adición a la (E)-oxazolona se obtienen ambos.

Esquema 1 (*)



(*) La discusión de la nomenclatura de la isomería en los espiroderivados se incluye en la pág. 62.



(*) Ver nota de la pág. 62.

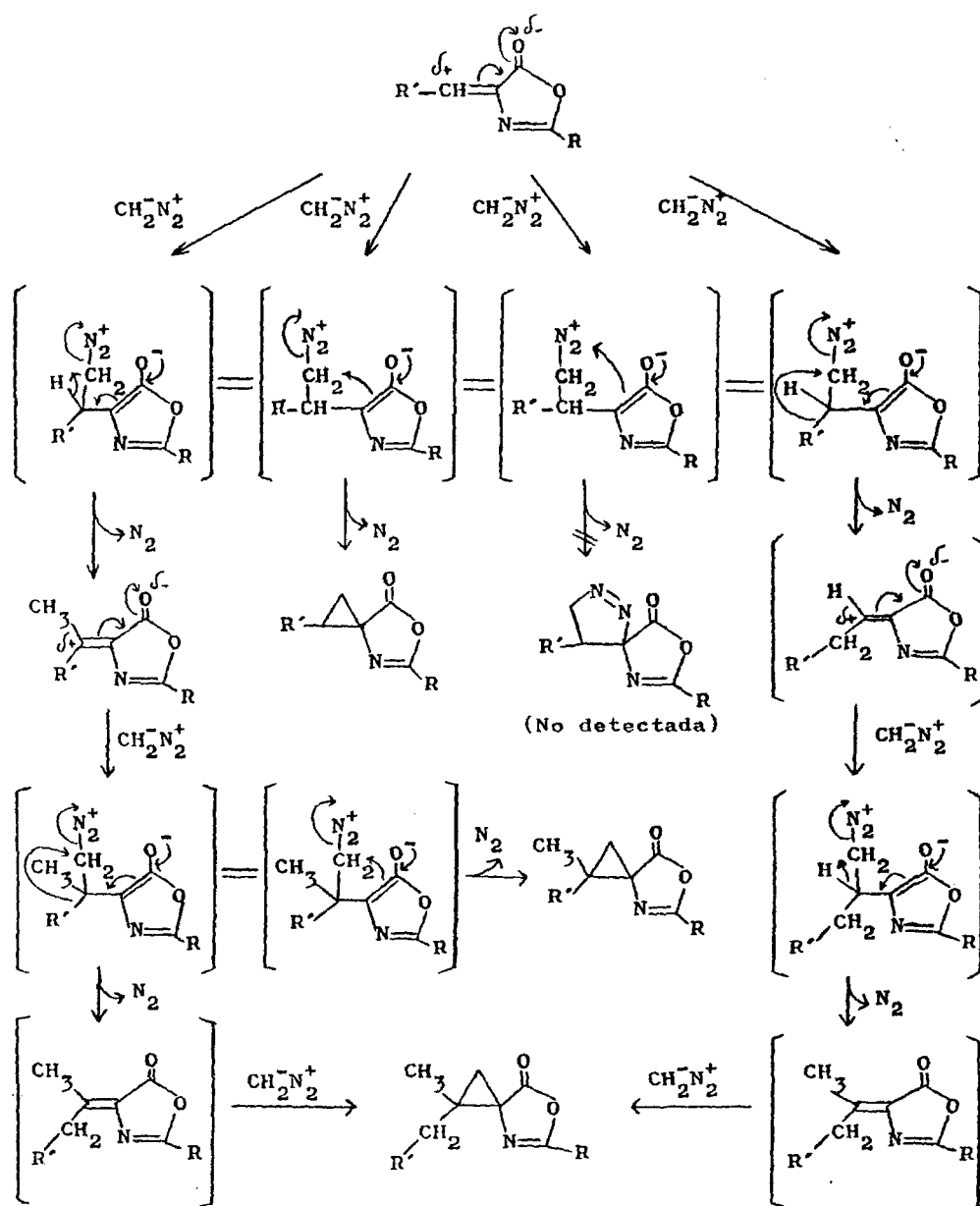
Acerca de este producto hemos encontrado algún antecedente (57, 116) en que ha sido obtenido por una vía diferente, y donde se hace mención a su estereoquímica. Así, Rao (57) obtiene el isómero (E) de varias 4-(1-ariletilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolonas por condensación de acetofenonas con ácido hipúrico en presencia de ácido polifosfórico; posteriormente Meléndez (116) ha preparado varios pares de isómeros de este tipo de compuestos, estableciendo su estereoquímica en base al estudio de sus espectros $^1\text{H-RMN}$ (ver pág. 74).

Los productos minoritarios son: [2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-2'-metil-ciclopropano) (XLVI, 8%) y [2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-bencil-2'-metil-ciclopropano) (XLV, 8%) procedentes de la adición de 2 y 3 moléculas de diazometano, respectivamente. En el caso de [2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-2'-metil-ciclopropano) (XLVI), los dos moles se insertan, uno en la unión C-H y otro en la C=C. Mecanísticamente hablando, parece lógico pensar que primero ocurre la inserción del $-\text{CH}_2$ en el C-H vinílico para formar el metilderivado y que a continuación, y por adición de una nueva molécula de $-\text{CH}_2\text{N}_2$, aquél evoluciona a la formación del ciclopropano.

En el caso de adición de tres moles de diazometano, para dar [2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-bencil-2'-metil-ciclopropano) (XLV), homólogo del producto anterior, no sabemos si se produce antes la metilación o la homologación; lo que sí parece seguro es que la formación del anillo de ciclopropano sería el último paso de la secuencia.

Curiosamente, el producto de adición de dos moles de diazometano (XLVI) no se forma, o solamente se detectan trazas de él, en la reacción a 0°C , mientras que a 45°C se forma en una proporción del 8-10%, aislándose siempre un único isómero, tanto si se parte de la oxazolona (E) como de la (Z). Por el contrario, en el caso del producto de adición de tres moles de diazometano (XLV), cada isómero de la oxazolona de partida produce un isómero de (XLV) distinto. En el caso de la (Z)-oxazolona, dicho producto se obtiene a 0°C y 45°C , mientras que a partir de la (E)-oxazolona no se detectó a 0°C , aislándose solamente a 45°C .

Esquema 3



En cuanto al mecanismo de la reacción, y a la vista de los productos que se forman, parece lógico pensar que la adición, sin catalizador, y en las condiciones en las que nosotros la llevamos a cabo, debe iniciarse por una adición nucleófila tipo Michael, - que pudiera evolucionar hacia la formación de espiroderivados, - metilderivados, oxiranos, expansiones del anillo, etc. A modo ilustrativo, en el esquema 3 proponemos una serie de mecanismos, que podrían explicar la formación de los compuestos que hemos aislado de la reacción. No obstante, no podemos excluir el que ésta pueda transcurrir por algún otro mecanismo alternativo o por varios simultáneamente. La discusión y posibles intentos de dilucidar esta cuestión queda lejos de los propósitos del presente trabajo. En las tablas IV (nº 1 y 2) y V, págs. 178 y 179 respectivamente, se recogen los datos analíticos de los productos obtenidos.

2.3.2.2.- Adición de CH_2N_2 a (Z)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-oxazolona.

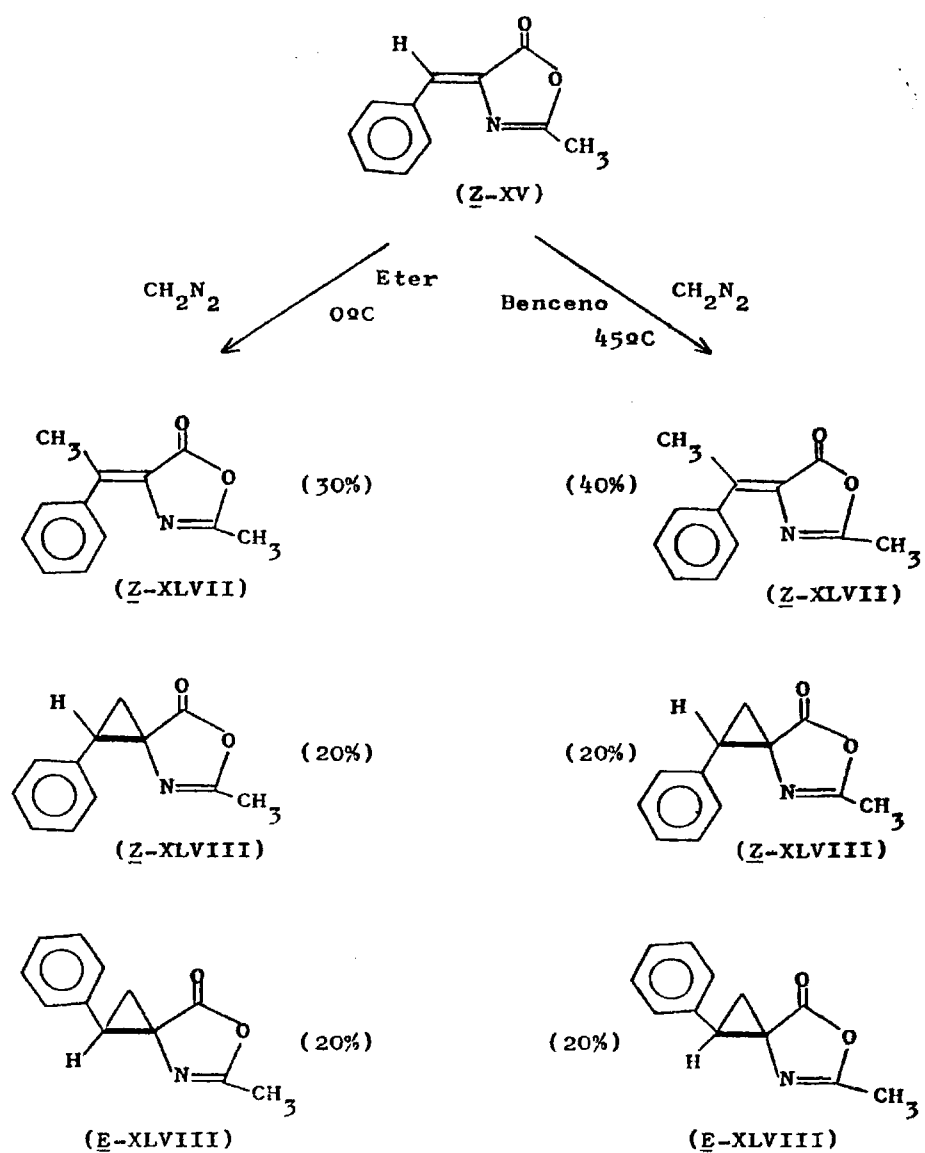
En este tipo de oxazolonas no se detectan más que productos de adición de una sola molécula de diazometano (ver esquema 4).

Contrariamente a lo que ocurría en los casos anteriores, - el producto mayoritario bajo las dos condiciones de reacción, es (Z)-4-(1-feniletilidén)-2-metil-5(4H)-oxazolona (XLVII, 30-35%).

Los dos isómeros del [2-metil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (Z-XLVIII y E-XLVIII)^(*) se forman en igual proporción (20%), bajo las dos condiciones experimentadas. No se observa, pues, estereoselectividad.

El bajo rendimiento total de estas reacciones es debido a que se obtienen también productos de apertura de los compuestos antes mencionados, durante la manipulación, ya que el anillo de oxazolona con la posición 2 metilada se abre con facilidad al ácido correspondiente, hecho que ya se había observado en los intentos de isomerización de esta oxazolona con HBr (ver pág. 29). Para evitar o minimizar ésto, las recristalizaciones, sobre todo de los dos espiroderivados, se hicieron en acetato de etilo, en

(*) En la pág. 62, discutiremos esta nomenclatura.

Esquema 4

presencia de unas gotas de anhídrido acético.

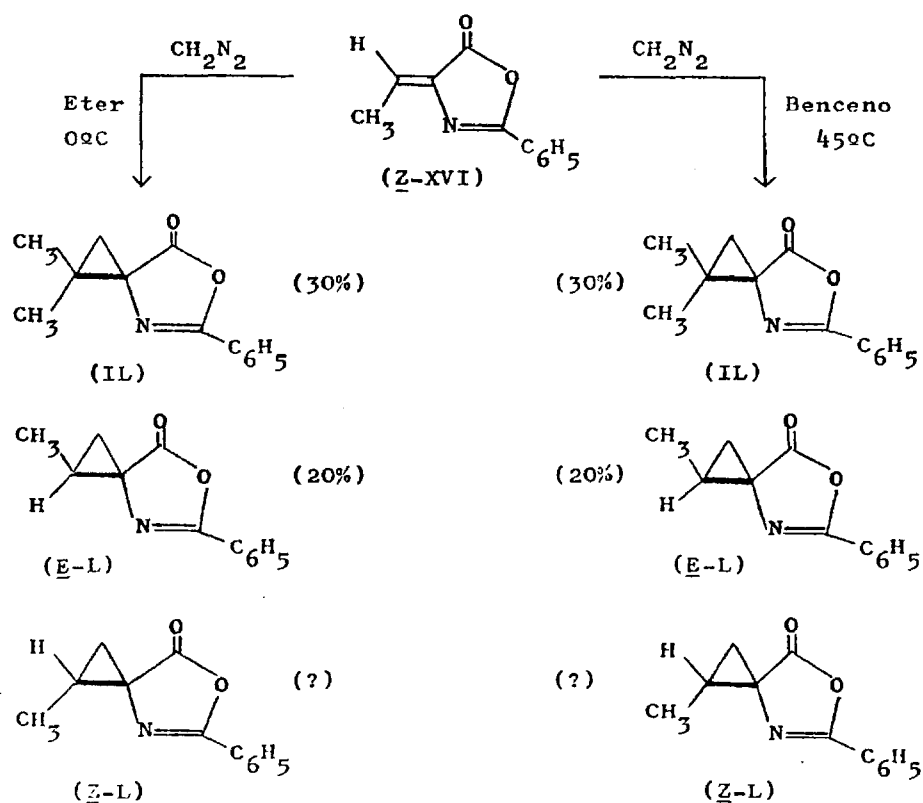
Los mecanismos de adición a esta oxazolona deben ser similares a los expuestos en el apartado anterior.

En las tablas III (nº 3) y V (nº 4 y 5), págs. 177 y 179 respectivamente, se recogen los datos analíticos de los productos aislados.

2.3.2.3.- Adición de CH_2N_2 a (Z)-4-etilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona.

En este caso los resultados fueron iguales bajo las dos condiciones de reacción (ver esquema 5). El producto mayoritario

Esquema 5

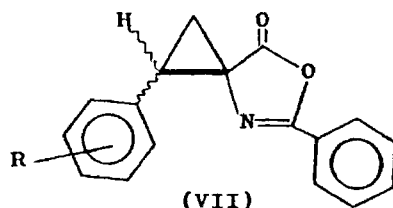


fué el [2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2',2'-dimetil-ciclopropano) (IL), procedente de la adición de dos moles de diazometano; el espiroderivado (E-L) se forma con rendimiento menor. Ambos poseen R_f prácticamente igual, es por lo que hubo grandes problemas en su separación cromatográfica. Tras muchos ensayos, se eligió éter de petróleo/benceno (1/1) como eluyente, pero en estas condiciones no se pudo separar un tercer producto, de R_f intermedio entre los de los dos aislados. Este tercer producto no pudo nunca obtenerse lo suficientemente puro para su identificación, pero tenemos fundadas razones, de tipo cromatográfico y espectroscópico, para pensar que se trataba del correspondiente espiroderivado (Z).

En la tabla V (nº 6 y 7) pág. 179 se resumen los datos analíticos de estos productos.

2.3.2.4.- Preparación de (E) y (Z)^(*) - [2-fenil-5(4H)-oxazolona] - 4-espiro-1'-(2'-aril-ciclopropanos) (VII).

A la vista de los resultados anteriores, podemos concluir que las condiciones más favorables para la preparación de los compuestos de fórmula general:



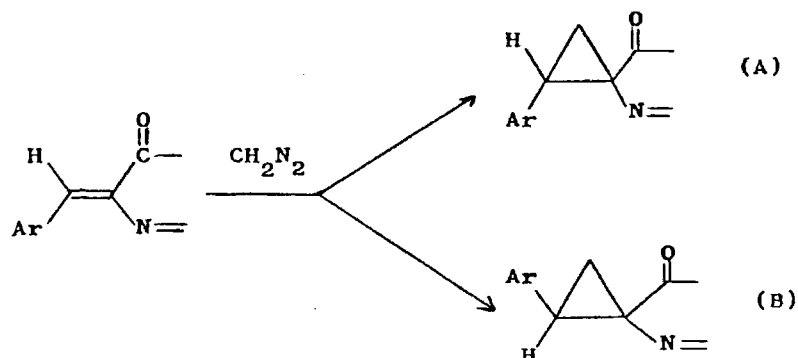
consisten en realizar la adición de diazometano en benceno a 45°C. De este modo, se ha partido de una serie de oxazolonas (E) y (Z) procedentes de distintos aldehídos, con el fin de obtener distintos pares de espiroderivados y poder extraer la máxima información posible para el reconocimiento de su configuración.

(*) Ver en pág. 62 , la explicación de esta nomenclatura.

En estas reacciones se obtuvieron, en efecto, como productos mayoritarios los [2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-aril-ciclopropanos) (VII), correspondientes a las oxazolonas de partida, con rendimientos aceptables (50-60%) que se purificaron por cristalización fraccionada, o cuando el caso así lo requería, por cromatografía en capa preparativa o en columna, hasta que el compuesto mostraba, bajo criterios cromatográficos, hallarse libre de su isómero. Los isómeros (Z) exhiben sistemáticamente R_f mayores que los de los isómeros (E). Así obtuvimos siete pares de espiroderivados cuyas constantes físicas se recogen en la tabla IV, pág. 178.

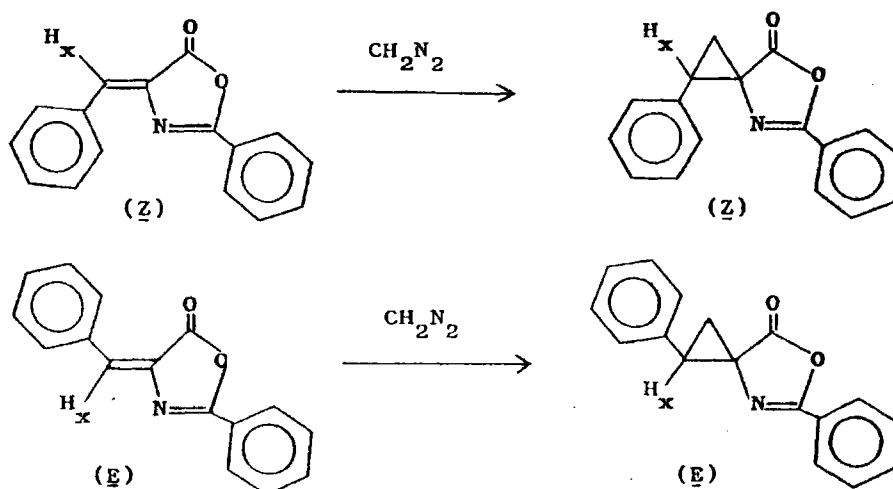
2.3.3.- Estereoquímica de espiroderivados

Con anterioridad hemos discutido la estereoquímica de las 4-arilidén-5(4H)-oxazolonas (ver apartado 2.1.2). También hemos a puntado que la adición de diazometano a aquéllas puede o no transcurrir con retención de la configuración, de modo que, sea cualquiera el isómero del que se parta, es posible obtener dos espirooxazolonas isómeras:



En el primer caso (A) hay retención de la configuración; en el segundo (B), inversión. El que esta inversión ocurra o no, depende del mecanismo de la reacción, no del todo claro (ver pág. - 57).

Nuestro grupo de trabajo (27) había aislado los compuestos resultantes de la adición de diazometano a los isómeros (E) y (Z) de la 4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona, y sus configuraciones fueron determinadas por espectroscopía de rayos-X (31), comprobándose inequívocamente que, la reacción era estereoselectiva y transcurría sin apenas inversión; la oxazolona (Z) dió fundamentalmente el espiroderivado-(Z) y la oxazolona (E) condujo predominantemente al espiroderivado-(E):



Por comodidad, y como método más intuitivo de comparación, hemos generalizado la nomenclatura (E) y (Z) de los derivados de etileno (141) a los espiroderivados, y conservaremos esta nomenclatura a lo largo de esta Tesis. Esta generalización creemos que puede resultar válida en nuestro caso, sin más que tomar ahora como plano de referencia el del anillo de ciclopropano, puesto que uno de sus carbonos (el que proviene del diazometano), siempre está sustituido por dos hidrógenos, y puede olvidarse a efectos de comparación de sustituyentes. Así pues, en este trabajo denominaremos espiroderivados-(Z) a los que tienen los grupos arilo y carbonilo en configuración trans-, y (E) a los que los tienen en cis-.

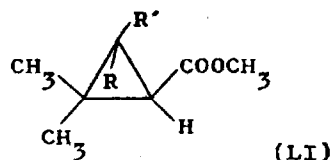
El hecho experimental es, como hemos comentado (apartado 2.3.2.4) que la adición transcurre, en prácticamente todos los -

casos, estereoselectivamente, y da lugar a muy poca inversión.

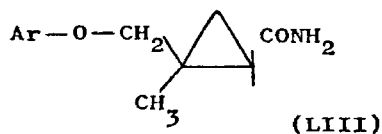
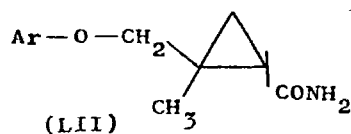
En los espectros de ^1H -RMN de ambos isómeros se observó también que el H_x aparece a mayor campo en el (Z) que en el correspondiente (E) (ver fig. 5).

Por otra parte, existen antecedentes sobre el conocimiento de la estereoquímica de algunos derivados de ciclopropano, que se basan en la comparación de la frecuencia de resonancia de los protones del anillo en disolventes isotrópicos (como es el cloroformo) y anisotrópicos (benceno, piridina, etc.).

Así, por ejemplo, Wharton y Bair (111), registraron los espectros de derivados de ciclopropano del tipo (LI):



en Cl_3CD y C_6D_6 (6 $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$), encontrando que los grupos metilo sufren un desplazamiento positivo $\Delta \int_{\text{Benceno}}^{\text{Cloroformo}} = (\int_{\text{Benceno}}^{\text{Cloroformo}} - \int_{\text{Benceno}}) > 0$, mayor en el metilo trans- respecto al grupo ester, que en el metilo cis-. Estos estudios han sido ampliados por Seyden-Penne y col. (112-114) y por Boykin y col. (115). Seyden-Penne y col. (112, 113) determinaron la configuración de los isómeros de amidas ciclopropánicas de estructura (LII) y (LIII), considerando el desplazamiento químico de los protones metilénicos y metílicos en diferentes disolventes.

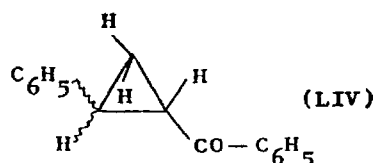


Estos autores hallaron que la orientación de las moléculas de un disolvente anisotrópico determina un apantallamiento o un desapantallamiento diferencial sobre ciertos protones, observán-

dose entonces un desplazamiento de la frecuencia de estos protones con respecto a la observada en el espectro en un disolvente isotrópico. Sin embargo, otros protones no son afectados por el cambio del medio. De los datos obtenidos en cloroformo, benceno y piridina, Seyden-Penne dedujo que el benceno y la piridina tienen efectos opuestos sobre el desplazamiento químico de cada grupo de protones considerados: cuando el uno influye fuertemente, el otro lo hace poco.

Del análisis de los datos espectrales se deduce que para las amidas de estructura (LII), donde el $-\text{CH}_2-$ es trans- respecto al CONH_2 y el metilo es cis-, $\Delta_{\text{cloroformo}}^{\text{benceno}} = (\delta_{\text{cloroformo}}^{\text{benceno}} - \delta_{\text{cloroformo}}^{\text{piridina}})$ es fuertemente positivo para el $-\text{CH}_2-$ y prácticamente cero para el CH_3 mientras que $\Delta_{\text{piridina}}^{\text{cloroformo}} = (\delta_{\text{cloroformo}}^{\text{piridina}} - \delta_{\text{cloroformo}}^{\text{benceno}})$ es prácticamente nulo para el $-\text{CH}_2-$ y fuertemente negativo ($\Delta_{\text{piridina}}^{\text{clor}} < 0$) para el CH_3 ; sin embargo para las amidas (LIII) ocurre todo lo contrario.

Un estudio similar a éste, realizado por Boykin y col. (115) sobre los protones situados en el anillo de ciclopropano que posee un grupo carbonilo -estructura general (LIV)-, permite concluir,



entre otras cosas, que en los protones geminales, el trans- respecto al grupo CO resuena a mayor campo que el cis-, mientras que el protón geminal con el grupo fenilo lo hace a mayor campo si está cis respecto al CO. No obstante, del análisis de los datos bibliográficos sobre compuestos similares, podemos deducir que el desplazamiento a mayor o menor campo de los protones ciclopropanicos, está muy fuertemente relacionado con el tipo de sustituyentes en el anillo, y que hay que tomar con muchas reservas estos resultados empíricos.

Basándonos en los datos de rayos-X de las espirooxazolonas obtenidas con anterioridad por nuestro grupo de trabajo (27,31),

en el hecho conocido (117) de que las ctes. de acoplamiento cis- de los protones de anillos de tres eslabones son mayores que las trans-, y en los antecedentes expuestos del uso de disolventes - anisotrópicos en determinación de configuraciones, abordamos el estudio de la estereoquímica de una serie de espiroderivados y de sus productos de apertura, utilizando las técnicas espectroscópicas usuales, en especial la resonancia magnética nuclear de protón. Los resultados se exponen y discuten en los apartados siguientes.

2.3.4.- Espectros IR de espiroderivados de oxazolonas.

Esta técnica no nos ofrece datos concluyentes sobre la presencia del anillo de ciclopropano. Aunque en los valores encontrados en las tablas de IR le corresponden al anillo bandas alrededor de 1020 y 866 cm^{-1} (74), también hay que hacer notar -- que estas frecuencias no son verdaderamente fiables, especialmente, en compuestos oxigenados, como son los nuestros. La mayoría de estos espiroderivados presentan, en efecto, una banda aguda - en la zona de 860-880 cm^{-1} , pero hemos observado que otros productos similares (también sintetizados por nosotros) que no poseen - anillo de ciclopropano presentan asimismo esta banda, y por otra parte, en la zona de 1020 cm^{-1} no aparece señal alguna asignable al ciclopropano.

Un dato que nos apunta hacia la formación del anillo es la desaparición del pico correspondiente al C=C en la zona de los - 1600 cm^{-1} .

En todos los compuestos aparece la banda de lactona característica del anillo de oxazolona en la región de 1790-1820 cm^{-1} , mayor frecuencia con que lo hace en las oxazolonas correspondientes, (I,X=O) debido a la desaparición de la conjugación. Al contrario de lo que sucedía en las oxazolonas (I,X=O), en estos compuestos no se observa de una manera general el desdoblamiento de la señal del C=O. Solamente en dos casos (Z-XLV) y (Z-VII, R=4-NO₂) se observa este desdoblamiento, a 1790(f)/1760(d) y 1825(m)/1805(f) respectivamente.

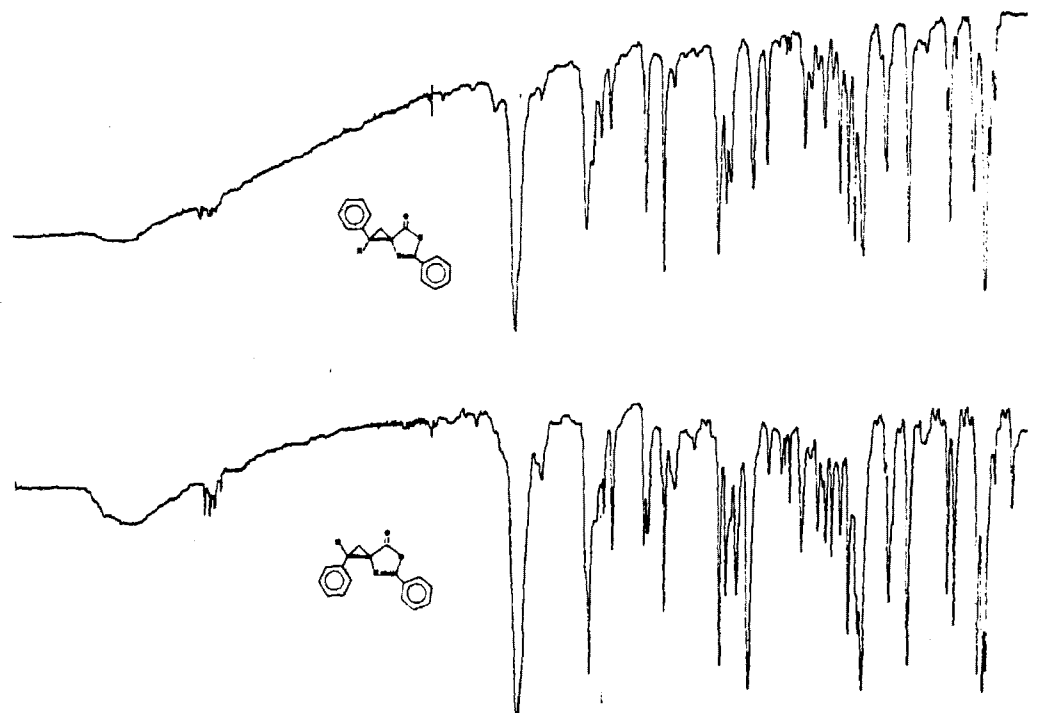


Fig. 4.- Espectros IR (KBr) de (E) y (Z)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-es-piro-1'-(2'-fenil-ciclopropanos).

Un examen detenido de los espectros IR de los diversos pares de isómeros no nos ha permitido llegar a establecer criterios fiables de identificación, cosa que era de esperar, dada la similitud en las frecuencias de las bandas. Así, por ejemplo, en el caso de (VII, R=H) (ver fig. 4), ambos isómeros presentan el pico de tensión C=O a 1810(f) y el correspondiente a la tensión C=N a 1640(m). Y aunque en la mayoría de los casos, como por ejemplo en (VII, R= 4-Cl), la tensión C=O aparece a 1800cm⁻¹(f) en el isómero (E) y 1815 cm⁻¹(f) en el (Z), y la tensión C=N a 1645 cm⁻¹ en el isómero (E) y 1638 cm⁻¹ en el (Z), las diferencias, no obstante, son demasiado pequeñas, y no son generales.

En la tabla XI pág. 187, se dan los datos de los espectros IR de (E) y (Z)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-aril-ciclopropanos) (VII), y en la tabla XII pág. 189, se recogen los datos del resto de los derivados de ciclopropano obtenidos.

2.3.5.- Espectros ¹H-RMN de espiroderivados y metilderivados de oxazolonas.

A) Espectros ¹H-RMN de (E) y (Z)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-aril-ciclopropanos) (VII)

Se observa, de una manera general, que los protones del anillo de ciclopropano aparecen siempre como un sistema ABX, más o menos complicado.

Algunos autores (107,108) han estudiado el espectro ¹H-RMN de algunos de estos compuestos, aunque no llegaron a asignarles configuración.

Nosotros hemos analizado sistemáticamente las señales del anillo ciclopropánico, optimizando los parámetros de ¹H-RMN con ayuda de un ordenador y el programa ITRCAL (*), hasta que los espectros calculados coincidían con los experimentales. A título de ejemplo, en la fig. 5 se muestran los espectros experimentales y calculados del par de isómeros del compuesto (VII, R=H). Los errores RMS fueron menores de 0,04.

De los parámetros optimizados hemos extraído las siguientes

(*) ITRCAL es una adaptación del LAOCOON-3 (143) para el Nicolet 1180.

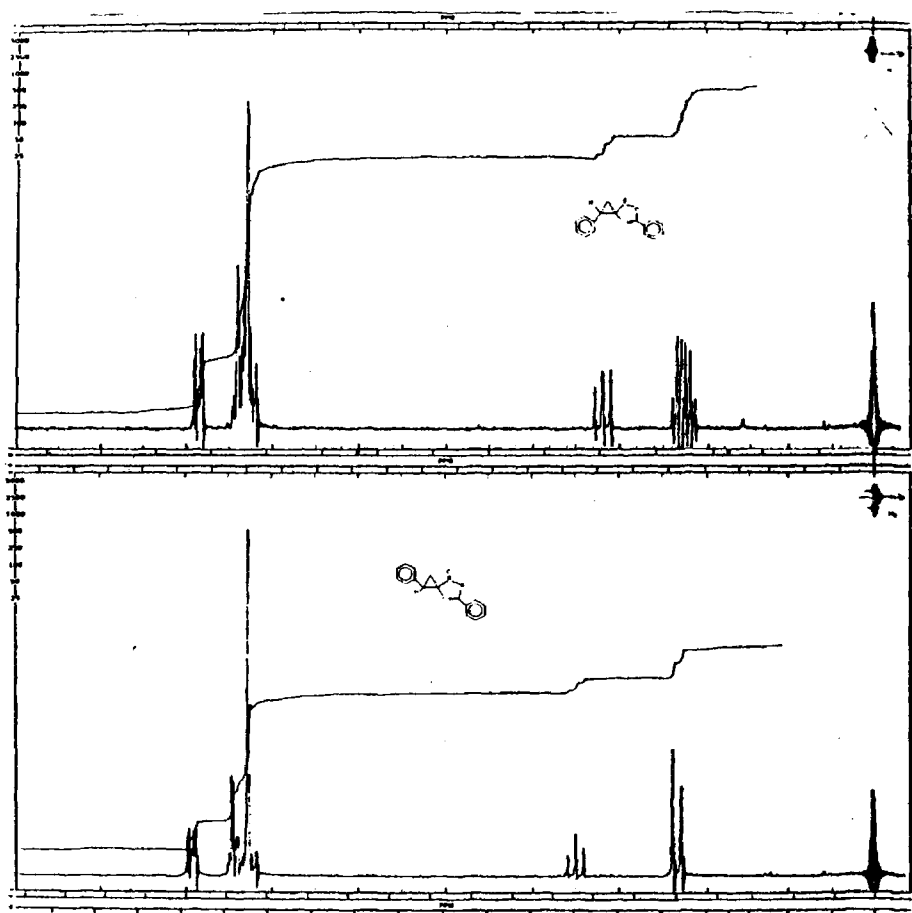


Fig. 5a.- Espectros ^1H -RMN (100 MHz; Cl_3CD) de (2) y (E)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropanos).

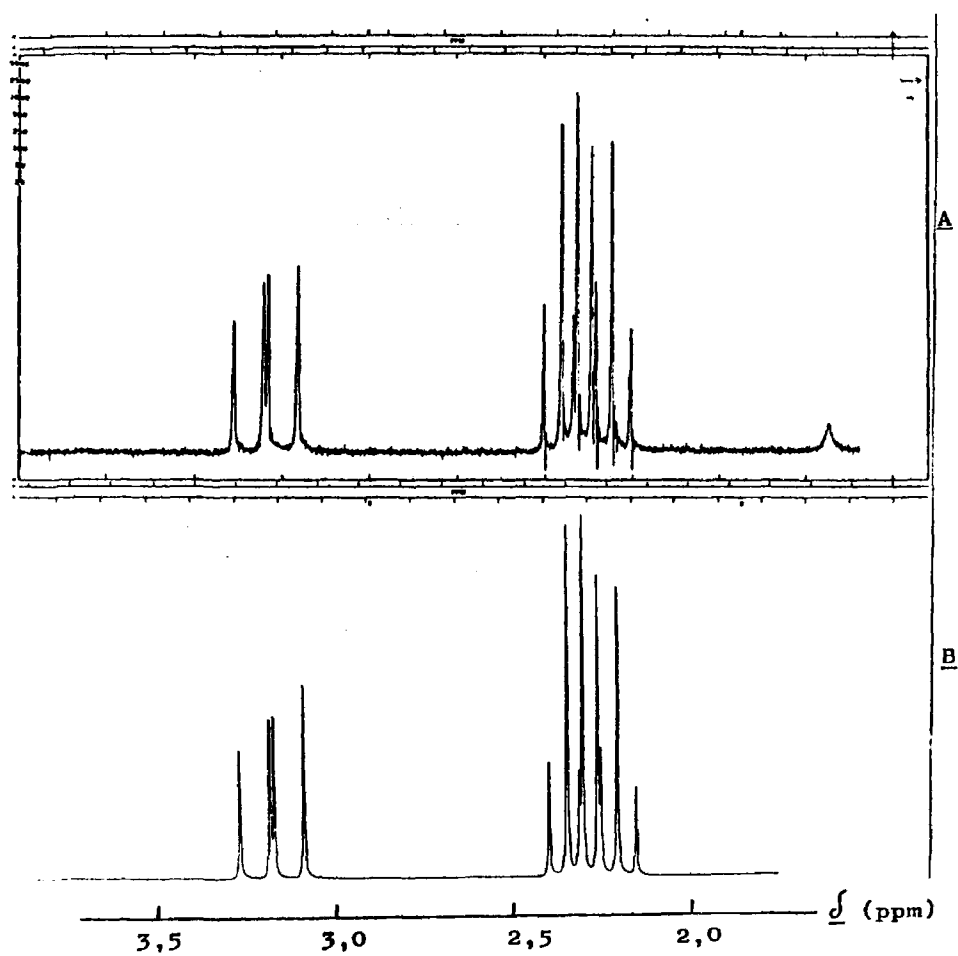


Fig. 5b.- Ampliación a 250 Hz de la región comprendida entre δ 1,5-3,5 ppm del espectro del isómero Z de la fig. 5a. A) Experimental; B) Calculado.

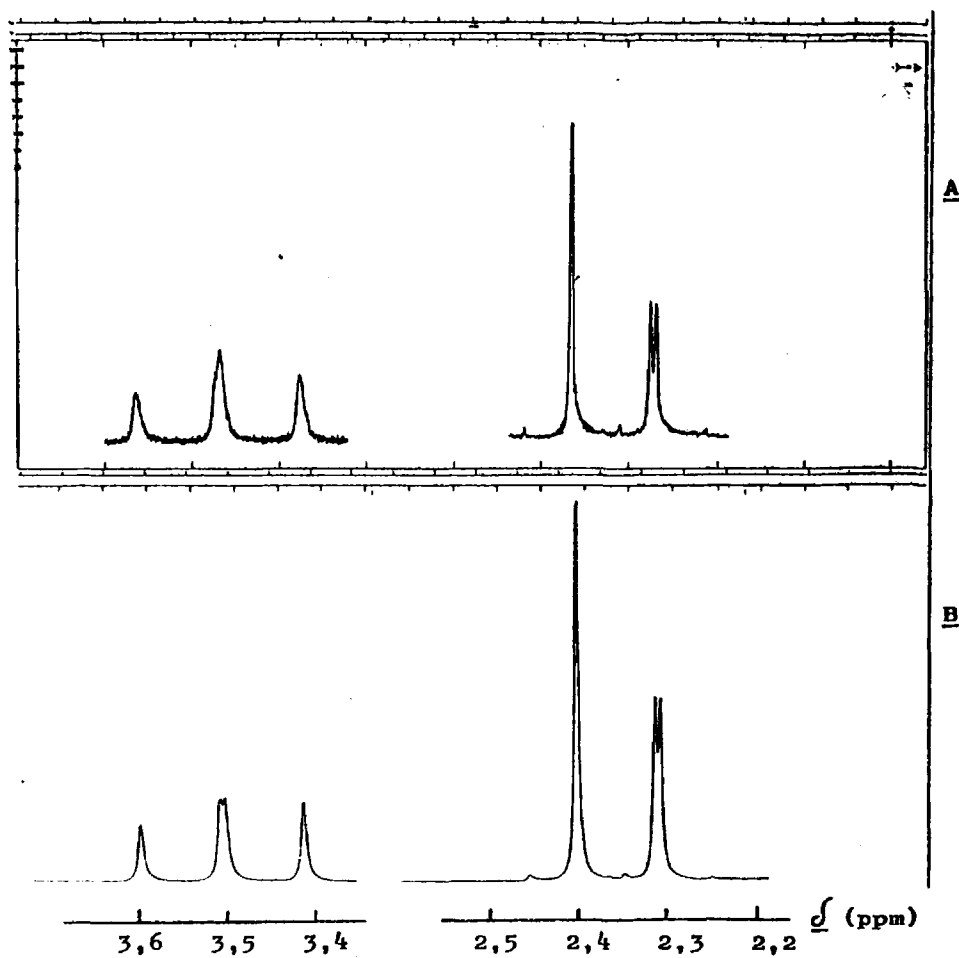
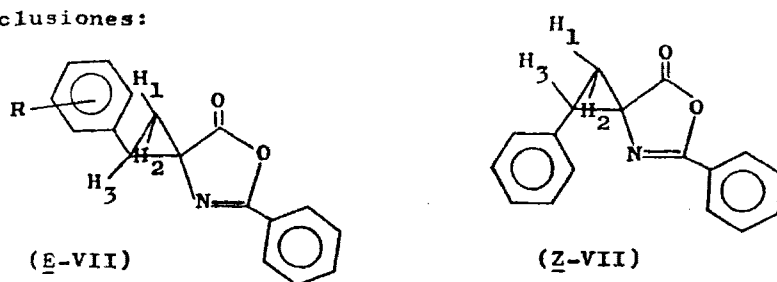


Fig. 5c.- Ampliación a 100 Hz de la región comprendida entre δ 2-4 ppm del espectro del isómero E de la fig. 5a.
A) Experimental; B) Calculado.

conclusiones:



En esta serie de productos, el protón $\underline{3}$ aparece sistemáticamente como triplete o doblete de dobletes, a campo mayor ($\delta = 3,15-3,20$ ppm) en el isómero (Z) que en el (E), donde resuena a $\delta = 3,42-3,54$ ppm. Los protones H_1 y H_2 varían entre $\delta = 2,0-3,0$ ppm, con desdoblamientos complejos. La asignación de los protones H_1 y H_2 se hizo teniendo en cuenta las reglas de Karplus modificadas (117), según las cuales, la constante de acoplamiento cis- entre protones de ciclopropano es siempre mayor que la trans-, por tanto, como el protón H_3 está fijado con la configuración, previamente conocida por espectroscopia de rayos-X (31), a través de la magnitud de sus constantes de acoplamiento con los protones geminales sabremos en qué posición respecto a H_3 están los protones H_1 y H_2 .

La constante de acoplamiento cis ($J_{2,3}$ en el isómero (E) y $J_{1,3}$ en el isómero (Z)) varía entre 9,4-10 Hz, mientras que la trans ($J_{1,3}$ en el isómero (E) y $J_{2,3}$ en el isómero (Z)) varía entre 8,50-9,20 Hz. Por tanto, se puede deducir que el protón H_1 , que aparece a mayor campo, está en posición cis respecto al grupo CO.

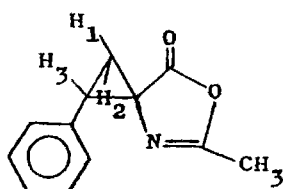
El valor de $J_{1,2}$ varía entre -5,7 y -5,3 Hz, si bien en valor absoluto son algo mayores en los isómeros E.

Los datos completos de ^1H -RMN de estos compuestos se recogen en la tabla XVIII pág. 202.

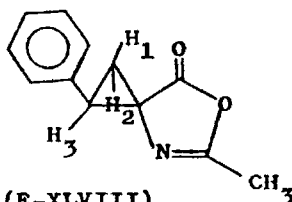
B) Espectros ^1H -RMN de (Z) y (E)-(2-metil-5(4H)-oxazolona)-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropanos) (XLVIII)

Los valores de los parámetros ^1H -RMN, reproducen la situación ya comentada en los productos (VII); el protón H_3 en el isómero (Z) resuena a mayor campo ($\delta = 3,09$ ppm) que en el isómero (E)

($\delta = 3,31\text{ppm}$).



(Z-XLVIII)



(E-XLVIII)

Teniendo en cuenta el mismo razonamiento que en el caso de los productos (VII) (pág. 67), se obtuvo una J_{cis} ($J_{2,3}$ en el isómero (E) y $J_{1,3}$ en el isómero (Z) del orden de 9,5-10Hz, mientras - que la J_{trans} ($J_{1,3}$ en el isómero (E) y $J_{2,3}$ en el (Z) es del orden de 8,0-9Hz.

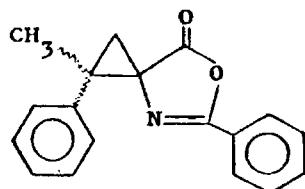
Los protones H_1 y H_2 en el isómero (Z) resuenan a 2,11 y 2,22 ppm, respectivamente. En el caso del isómero (E), lo hacen a 2,19 y 2,22ppm.

Los datos completos se pueden observar en la tabla XIX, - nº 4 y 5, pág. 209.

C) Espectro ^1H -RMN de (2-fenil-5(4H)-oxazolona)-4-espiro-1'-(2'-fenil-2'-metil-ciclopropano) (XLVI)

Como ya hemos mencionado anteriormente (apartado 2.3.2.1) de este compuesto solamente se aisló un isómero (el otro no fué - detectado), en el cual los dos protones geminales del anillo forman un sistema AB con una $|J| = 5\text{Hz}$, siendo 2,15 y 2,39ppm las frecuencias de resonancia de ambos protones. El metilo resuena a $\delta = 1,75\text{ppm}$.

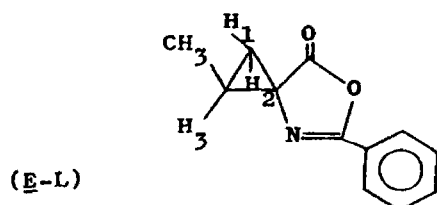
Dada la falta de datos concluyentes no hemos podido llegar a una asignación inequívoca de su configuración. Los datos completos se pueden observar en la tabla XIX, nº 3, pág. 209.



(XLVI)

D) Espectro ^1H -RMN de [2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-metil-ciclopropano)(L)

Como ya mencionamos anteriormente (apartado 2.3.2.3) aisla-
mos únicamente uno de los isómeros (el de menor R_f).

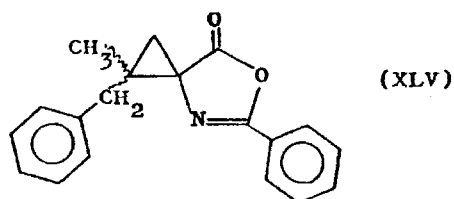


Los tres protones ciclopropánicos forman un sistema ABC - ($\delta_{H_1} = 1,58\text{ppm}$, $\delta_{H_2} = 2,04\text{ppm}$, $\delta_{H_3} = 2,27\text{ppm}$) en el cual además el H_1 presenta un acoplamiento a larga distancia con el metilo - ($J_{H_1-CH_3} = -0,30\text{Hz}$). Teniendo en cuenta que el protón que resuena a mayor campo es cis al grupo CO, y a la vista de las constantes de acoplamiento ($J_{1,2} = -4,6\text{Hz}$, $J_{1,3} = 8,6\text{Hz}$ y $J_{2,3} = 9,1\text{Hz}$) donde la J_{cis} ha de ser mayor que la $trans$, podemos deducir que el H_3 y H_1 están en posición trans, es decir que el H_3 está trans respecto al CO, de lo que se deduce que poseemos el isómero (E).

Los datos completos se pueden observar en la tabla XIX, nº 7, pág. 209.

E) Espectros ^1H -RMN de (Z) y (E)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-bencil-2'-metil-ciclopropanos) (XLV)

En este caso, se han aislado los dos isómeros. En ambos, los dos protones geminales forman un sistema AB, con una $|J_{AB}| = 5\text{Hz}$ siendo las frecuencias de resonancia de $\delta = 1,90$ y $\delta = 2,00\text{ppm}$ en un compuesto (E), y $\delta = 1,81$ y $\delta = 2,12\text{ppm}$ en el otro (Z). En este -



último isómero (Z), el grupo metileno del bencilo resuena como - singlete a $\delta=3,14$ ppm, mientras que en el isómero contrario (E) lo hace formando un sistema AB, siendo las frecuencias de los protones de $\delta=2,99$ y $\delta=3,24$ ppm.

El grupo metilo resuena prácticamente a la misma frecuencia; $\delta=1,35$ en el isómero (Z), y $\delta=1,38$ en el (E).

Ante la falta de datos concluyentes, la asignación de configuraciones a este par de isómeros, se hizo a través de la ^1H -RMN de sus correspondientes esteres, como veremos posteriormente.

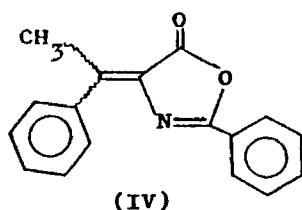
En vista de los datos poco diferenciados de los espectros - ^1H -RMN de los compuestos (XLV) (ver tabla XIX, nº 1 y 2, pág. 209), no se les puede asignar configuración de una manera inequívoca. El empleo de disolventes anisotrópicos (benceno y piridina) para observar el comportamiento de los metilos o metilenos, según estén cis o trans respecto al grupo carbonilo, como hemos mencionado anteriormente (apartado 2.3.3), no arrojó nueva luz sobre la situación, ya que las diferencias de desplazamiento de los protones eran mínimas. Es probable que ello sea debido a que la presencia en estos derivados del anillo espiránico de una parte, y de más de una función anisotrópica (CO, CN) por otra, determinen la formación de complejos de colisión de estequiometría diferente a la 1:1, y lo que se observe sea un promedio de efectos, por lo que este tipo de estudio se intentará llevar a cabo en los correspondientes esteres procedentes de la metanolisis del anillo de oxazolona (sección 2.4).

F) Espectros ^1H -RMN de (Z) y (E)-4-(1-feniletilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (IV).

Hay antecedentes sobre este tipo de compuestos (57,116) según los cuales, el metilo en posición cis respecto al grupo carbonilo resuena a campo más bajo por estar más desapantallado. Con la asignación hecha teniendo en cuenta este razonamiento, el metilo del isómero (Z) resuena a $\delta=2,85$ ppm, mientras que en el (E) lo hace a $\delta=2,68$ ppm.

Los datos del par de isómeros obtenidos por nosotros, coin

ciden exactamente con los dados por Meléndez y col. (116).



Con el fin de intentar comprobar la configuración dada a este producto, se utilizó $\text{Pr}(\text{fod})_3$ como reactivo de desplazamiento, viéndose que en el isómero (Z) el $-\text{CH}_3$ sufría mayores desplazamientos (16Hz) a campo mayor que en el isómero (E), al igual que ocurría con el protón vinílico de las (Z) y (E)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas de configuración fijada, si bien en este caso la diferencia de desplazamientos era mayor (60Hz).

Los datos completos de su espectro ^1H -RMN, se observan en la tabla XVII, nº 1 y 2, pág. 201.

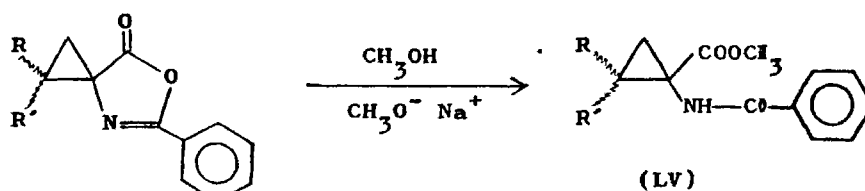
2.4.- OBTENCION Y PROPIEDADES DE LOS ESTERES METILICOS DE LOS ACIDOS 1-BENZAMIDO-CICLOPROPANOCARBOXILICOS (LV)

La bibliografía es muy extensa en datos sobre aperturas del anillo de oxazolona con reactivos nucleófilos o electrófilos (hidracina, amoníaco, aminas, ácidos fuertes, etc.). Sin embargo, existe muy poca información sobre oxazolonas unidas a un anillo de ciclopropano, aunque por otra parte, no parece previsible una gran diferencia de comportamiento, frente a reactivos nucleófilos, de arilidén oxazolonas y espirooxazolonas.

Elegimos, pues, la suave reacción de metanolisis del anillo, en presencia de metóxido sódico, para dar lugar a los respectivos esteres metílicos de los ácidos 1-benzamido-ciclopropanocarboxílicos (LV).

2.4.1.- Preparación.

La conocida reacción de apertura del anillo de oxazolona con metanol-metóxido sódico, a temperatura ambiente, y con ligera calefacción, condujo directamente a los respectivos esteres - metílicos (LV), con rendimientos muy elevados en la mayoría de las ocasiones (90-100%).



Como en anteriores series, la pureza de los isómeros fue controlada, además de los métodos habituales espectroanalíticos, por C.C.F. con cloroformo como eluyente.

Hay que hacer notar que en el caso del compuesto (E-VII, $R = 4\text{-NO}_2$), la apertura del anillo de oxazolona transcurre con inversión de la configuración en el ciclopropano, es decir, que tanto el espiroderivado (E) como el (Z), conducen al mismo ester del ácido (Z)-1-benzamido-2-(4-nitro-arilidén)-ciclopropanocarboxílico.

De este tipo de isomerización hemos encontrado en la bibliografía algún precedente (142), aunque no en derivados espiránicos de oxazolonas.

2.4.2.- Espectros IR de 1-benzamido-2-aril(alquil)-ciclopropanocarboxilatos de metilo.

Los espectros IR, tanto de los isómeros (E) como de los (Z), son muy parecidos, (ver fig. 6).

Hay tres hechos que confirman la ruptura del anillo de oxazolona. El primero, es la desaparición de la banda de tensión CO lactona en la región de 1800 cm^{-1} , el segundo es la aparición de la banda de tensión debida al grupo CO ester en la región $1735\text{--}1760\text{ cm}^{-1}$ y el tercer dato es la aparición de la banda de tensión

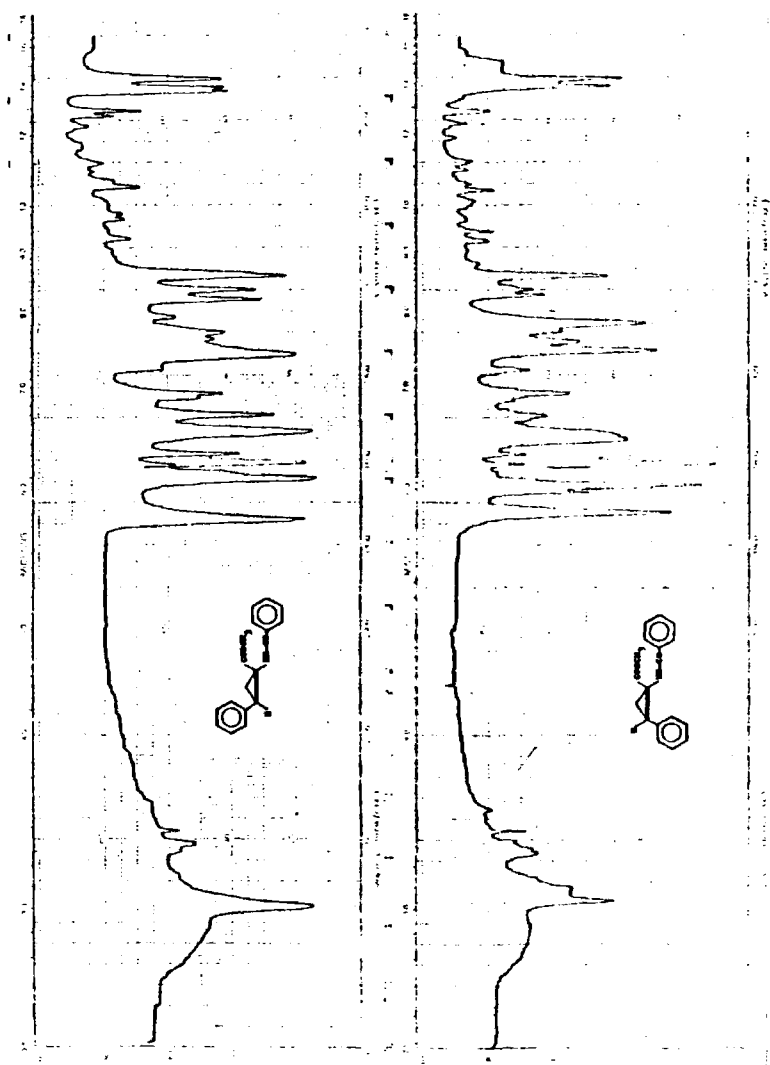


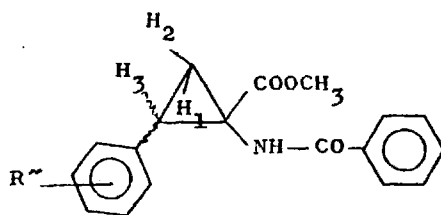
Fig. 6.- Espectros IR (KBr) de (E) y (Z)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxilatos de metilo.

N-H en la región $3310-3360\text{ cm}^{-1}$.

En la tabla XIII pág. 190 se recogen las principales frecuencias que aparecen en estos espectros.

2.4.3.- Espectros ^1H -RMN de 1-benzamido-2-aril(alquil)-ciclopropanocarboxilatos de metilo.

A) Espectros ^1H -RMN de (E) y (Z)-1-benzamido-2-aril-ciclopropanocarboxilatos de metilo (LV, $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}''$).



La apertura del anillo de oxazolona induce un cambio notable en el sistema de los protones del ciclopropano en comparación con los correspondientes espiroderivados (VII), resolviéndose en la mayoría de los casos en un sistema AMX; por tanto, las señales pertenecientes a los tres protones aparecen como cuartetos bien diferenciados (ver fig. 7).

Es precisamente, sobre las frecuencias y constantes de acoplamiento de estos tres protones sobre los que se ha centrado nuestro estudio. Ya vimos que en los espiroderivados resultaba difícil asignar la configuración, ya que no solamente el grupo $\text{C}=\text{O}$ tenía un efecto apantallante o desapantallante sobre los protones del anillo ciclopropánico, sino también el $-\text{N}=\text{C}<$, con efectos muy parecidos cuantitativamente, determinando una gran proximidad en los desplazamientos químicos de los protones geminales (H_1 y H_2). El conocimiento de éstos y de las constantes de acoplamiento requería un análisis del sistema ABX, a veces difícil y haciendo necesario el uso de un ordenador.

En el caso de los (E) y (Z)-1-benzamido-2-arilciclopropanocarboxilatos de metilo, al no existir el grupo $-\text{N}=\text{C}$, los protones ciclopropánicos están sometidos, en principio, solamente al efec-

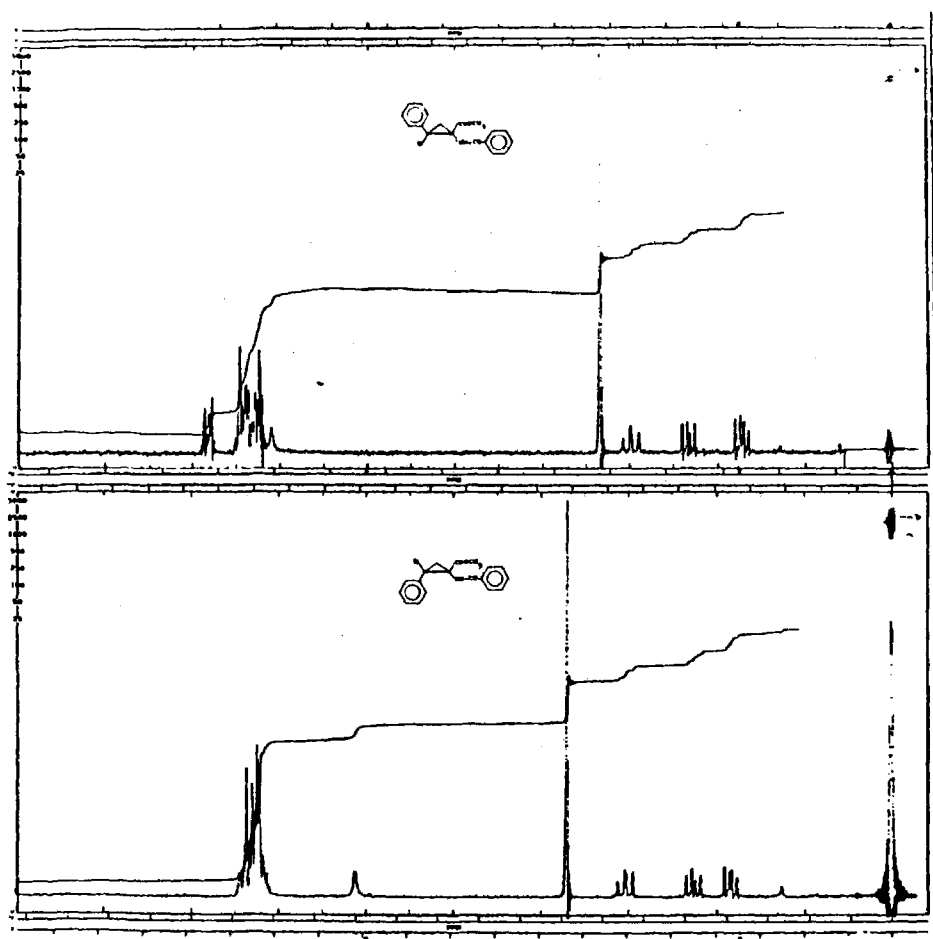


Fig. 7.- Espectros ^1H -RMN (100 MHz; Cl_3CD) de (Z) y (E)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropanocarboxilatos de metilo.

to apantallante o desapantallante del grupo CO, y los protones geminales se presentan ahora ampliamente diferenciados, con lo que el conocimiento de los parámetros RMN se simplifica grandemente.

Así, comparando las frecuencias y constantes de acoplamiento de los protones del anillo de ciclopropano en los espiroderivados (VII) y sus correspondientes esteres metílicos procedentes de la ruptura del anillo de oxazolona (LV, $R=H_3$, $R'=C_6H_4-R''$), observamos los siguientes hechos (ver tabla XXIII, pág. 227):

1) Respecto a los desplazamientos químicos.

a) El protón H_3 resuena en los espiroderivados (VII) a campo más alto cuando está cis- al grupo carbonilo (3,15 a 3,25 ppm), que en posición trans- (3,34 a 3,52ppm). En los esteres, y aunque sube en todos los casos, el hecho se invierte: en cis- resuena ahora a más bajo campo (2,98-3,21ppm) que en trans- (2,73-2,96ppm).

b) Postulando siempre que las constantes trans- son siempre menores que las cis-, los protones geminales se comportan de la misma manera en los espiroderivados (VII): los cis- al grupo carbonilo resuenan a campo más alto que los trans-, mientras en los esteres ocurre lo contrario. Hemos comprobado que los protones trans al grupo carbonilo se desplazan de 0,5-0,7ppm a campo más alto, como consecuencia de la apertura del anillo de oxazolona. Los protones cis al grupo carbonilo sólo se desplazan de 0,01-0,2ppm a campo alto, o de 0,05-0,10ppm a campo bajo.

2) Respecto a constantes de acoplamiento.

a) La constante geminal es de aproximadamente -5,4 Hz en todos los espiroderivados (E) y (Z) (VII). En los esteres (LV, $R=H_3$, $R'=C_6H_4-R''$) crece muy poco en los (E) (aproximadamente -5,6Hz), y algo más en los (Z), -5,9 a -6,0Hz.

b) Las constantes cis-son de aproximadamente 9,5-9,8Hz en todos los espiroderivados (VII) y sus correspondientes esteres (LV, $R=H_3$, $R'=C_6H_4-R''$).

c) Las constantes trans- son muy parecidas en los espiroderivados (8,6-8,7Hz). En los esteres (E) son del orden de 8,5-

8,6 Hz y alrededor de 8 Hz en los (2).

Por otra parte, como ya se ha comentado anteriormente en el apartado 2.3.3, hay datos en la bibliografía (111-115) en que se utilizan los desplazamientos que producen disolventes anisotrópicos (benceno, piridina) con respecto a disolventes neutros (cloroformo), en los protones ciclopropánicos, para estudios estereoquímicos.

Por problemas de solubilidad en benceno de nuestros productos, se eligió como disolvente anisotrópico la piridina.

Los espectros, por tanto, fueron registrados en cloroformo y piridina, en un aparato de 100MHz, y ampliando sistemáticamente la zona de los protones ciclopropánicos a escala de 100Hz. Los parámetros ^1H -RMN fueron optimizados con ayuda de un ordenador y el programa ITRCAL (*), hasta conseguir una exacta correspondencia entre el espectro experimental y la representación gráfica - del espectro teórico, consiguiendo en la mayoría de los casos errores RMS menores de 0,04. Sin embargo, el análisis por primer orden, demostró ser lo suficientemente aproximado para poder prescindir del uso de ordenador.

En ocasiones, el protón NH desdoblaba alguno de los protones del anillo, con constantes del orden de 0,2-0,4Hz. En estos casos, las muestras se agitaron con D_2O para simplificar el espectro por intercambio de D con el NH, esto fué bien cuando el disolvente era cloroformo, pero cuando se hizo en piridina se observó que la frecuencia de algunos protones variaba, por lo que en estos casos se hizo el estudio con el espectro completo. Este comportamiento de la piridina en presencia de D_2O , es probablemente debido a la formación de puentes de hidrógeno.

Los parámetros obtenidos (frecuencias y constantes de acoplamiento) se recogen en las tablas XXIV y XXV, págs. 230 y 232 respectivamente.

Un primer paso en la interpretación de estos datos, fué distinguir de manera inequívoca entre los dos protones geminales - (que nombramos 1 y 2). Para ello recurrimos a las reglas de Kar-

(*) ITRCAL es una adaptación del LAOCOON-3 (143) para el Nicolet 1180.

plus modificadas (117), según los cuales, la constante de acoplamiento cis- entre protones de ciclopropano es siempre mayor que la trans-, hecho ya corroborado por un gran número de autores - (118-120), por lo que, teniendo en cuenta además que el protón - (3) del ciclopropano, está fijado, a la vez que la configuración; observamos que las constantes de acoplamiento de los protones cis (las $J_{1,3}$ en los isómeros (E) y $J_{2,3}$ en los isómeros (Z), varían entre 9,5 y 9,7 Hz, mientras que las constantes de acoplamiento de los protones trans- (la $J_{2,3}$ en los isómeros (E) y $J_{1,3}$ en los isómeros (Z), están en el intervalo de 7,9 y 8,6 Hz. La constante de acoplamiento geminal ($J_{1,2}$) da valores de -6,1 a -5,6 Hz.

De todo ello se deduce, atendiendo a las frecuencias, que - en cada caso, el protón con frecuencia más baja (H_1), es ahora - sistemáticamente el protón geminal trans- respecto al grupo carbonilo del ester -lo que concuerda con otros valores dados en la bibliografía (115) para estructuras similares a las nuestras-, - en contra de lo que ocurría en las espirooxazolonas. Los valores dados anteriormente de las constantes de acoplamiento se han obtenido de los datos experimentales en cloroformo, por otra parte son concordantes con las observadas en piridina, ver tabla XXV, pág. 232.

Por lo que respecta a la diferencia de desplazamientos químicos de los protones en un disolvente neutro y otro anisotrópico ($\Delta_{\text{piridina}}^{\text{cloroformo}} = \delta_{\text{cloroformo}} - \delta_{\text{piridina}}$), el protón H_3 se - desplaza en piridina hacia campo más bajo en todos los casos (desplazamiento paramagnético) siendo en los isómeros (E) del orden de 15 Hz mientras que en los isómeros (Z) es mayor, del orden de 21 Hz.

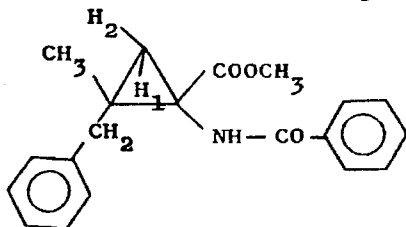
Sufren el mismo tipo de desplazamiento que el protón H_3 y de igual magnitud, el protón H_2 en los isómeros (E) y el H_1 en los (Z), mientras que el protón restante (el H_1 en los isómeros (E) y el H_2 en los (Z), experimenta ligeras variaciones paramagnéticas de - 2 a 7 Hz (isómeros E) o diamagnéticas de 2 a 5 Hz (isómeros Z).

Estos hechos se repiten de idéntica forma para todos y cada uno de los casos, sin excepción (ver los datos en la tabla XXIV - pág. 230).

Así pues, podemos determinar la configuración en este tipo

de estructuras, registrando el espectro ^1H -RMN en cloroformo, asignando al protón de frecuencia más baja la configuración trans- respecto al grupo carbonilo y determinando las constantes de acoplamiento con los otros dos protones. Por último, un nuevo registro en piridina determinará un desplazamiento paramagnético del protón de más baja frecuencia en los isómeros (Z) o de frecuencia intermedia en los isómeros (E).

B) Espectro ^1H -RMN de 1-benzamido-2-metil-2-bencilciclopropanocarboxilato de metilo (LV, $\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$).



La apertura del anillo de oxazolona supone el que los protones $-\text{CH}_2$ del grupo bencilo dejen de ser equivalentes formando un sistema AB cuyos dobletes están centrados a 2,92 y 3,04 ppm ($|J_{\text{AB}}|=14\text{Hz}$). Los protones geminales del anillo de ciclopropano siguen formando un sistema AB ($|J_{\text{AB}}|=5,8\text{Hz}$) cuyos dobletes están centrados a 1,45 y 1,99ppm. Los datos completos se recogen en la parte experimental, pág. 155.

Ya que la asignación de configuración en el correspondiente espiroderivado (XLV) no podía deducirse de los datos de RMN, se ha intentado en el ester.

Al igual que en la serie de los [2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-aril-ciclopropanos)(VII) y sus correspondientes 1-benzamido-2-aril-ciclopropanocarboxilatos de metilo (LV, $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}''$), el protón geminal trans- al grupo carbonilo sufre un desplazamiento de 0,67ppm a campo mayor al pasar del espiroderivado (XLV) al ester (LV, $\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), mientras que el cis- se desplaza 0,18ppm a campo menor. Es lógico pensar que este

hecho se puede observar también en el $-\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2$, si bien, al-

	$\delta_{\text{espiroder}}(\text{ppm})$	$\delta_{\text{ester}}(\text{ppm})$	$\delta_{\text{esp}} - \delta_{\text{est.}}$
H_1	2,12	1,45	+ 0,67
H_2	1,81	1,99	- 0,18
CH_3	1,35	1,23	+ 0,12
CH_2	3,14	2,98	+ 0,16

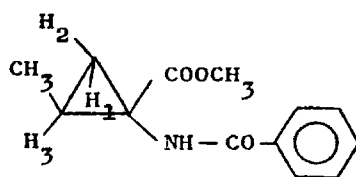
estar estos productos más alejados, el efecto debería ser menor; así los dos se desplazan a campo mayor, 0,12ppm el $-\text{CH}_3$ y 0,16ppm el $-\text{CH}_2$. Estos valores son muy próximos, si bien, en un principio se puede pensar a la vista de estos desplazamientos que es el $-\text{CH}_2$ el grupo que está trans- al grupo carbonilo. Por otra parte, atendiendo a los desplazamientos del 1-benzamido-2-metil-2-bencilciclopropanocarboxilato de metilo (LV, $\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$) en cloroformo y en un disolvente anisotrópico (piridina), se observa que el protón geminal trans al grupo carbonilo sufre un desplazamiento a campo menor de 0,32ppm, mientras que el cis solamente de -

	$\delta_{\text{Cl}_3\text{CD}}$	δ_{Piridina}	$\delta_{\text{Cl}_3\text{CD}} - \delta_{\text{Piridina}}(\text{ppm})$
H_1	1,45	1,77	- 0,32
H_2	1,99	2,09	- 0,10
CH_3	1,23	1,30	- 0,07
CH_2	2,98	3,10	- 0,12

0,10ppm. Parece lógico pensar que el $-\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2$ sufran también igual comportamiento, pero atenuado, ya que están más alejados. Efectivamente, el $-\text{CH}_3$ se desplaza 0,07ppm a campo menor y el $-\text{CH}_2$ 0,12ppm, por lo que se puede deducir que es el $-\text{CH}_2$ el que está trans- al grupo carbonilo, conclusión concordante con la anterior,

por lo cual la configuración del espiroderivado (XLV) en cuestión y su correspondiente ester podría ser la (Z); es decir, el grupo carbonilo y el bencilo en posición trans. Por exclusión, el otro espiroderivado (XLV) será el de configuración (E).

C) Espectro ^1H -RMN de 1-benzamido-2-metil-ciclopropano carboxilato de metilo (LV, $\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=\text{H}_3$).



La apertura del anillo de oxazolona produce un desplazamiento a mayor campo de todos los protones del anillo de ciclopropano, como es la tónica general en estos productos. El metilo ciclopropánico resuena como doblete ($J_{\text{H}_2-\text{CH}_3}=5,5 \text{ Hz}$) centrado a $-1,29\text{ppm}$, mientras que los tres protones ciclopropánicos forman un sistema ABC muy complicado, y que no hemos podido resolver hasta el momento, ya que uno de estos protones está acoplado además con el metilo. De este sistema solamente podemos conocer la frecuencia de resonancia del protón 3 ($\int_{\text{H}_3}=1,6\text{ppm}$). Los datos aproximados extraídos del espectro se muestran en la parte experimental pág. 156.

Como en el caso anterior, en un intento de asignar configuración a este producto y su espiroderivado de partida, por una parte hemos atendido al comportamiento de las frecuencias de resonancia del protón 3 y del metilo ciclopropánico al pasar del espiroderivado correspondiente (L) al ester (LV, $\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=\text{H}_3$), observándose que el H_3 sufre un desplazamiento de $0,67\text{ppm}$ a campo mayor, mientras que el grupo metilo solamente $0,11\text{ppm}$, por lo que podríamos pensar que es el H_3 el que está trans respecto al grupo carbonilo. Apoya esta deducción el hecho de que al registrar su espectro en piridina, el H_3 sufre un desplazamiento a campo menor de $0,1\text{ppm}$, mientras que el grupo metilo se desplaza $0,06\text{ppm}$ a

campo mayor.

En este caso, sería el protón H_3 el trans- respecto al $C=O$, en concordancia con el razonamiento anterior, de ahí que pensemos que la configuración de 1-benzamido-2-metil-ciclopropanocarboxilato de metilo sea la (E); es decir, que el grupo metilo y carbonilo están en posición cis en el anillo de ciclopropano. Esta deducción está de acuerdo con la configuración atribuida al espiroderivado de partida (L), pág. 73.

2.5.- PREPARACION DE ESPIRODERIVADOS DE TIAZOLONAS

Sobre estos compuestos no hemos encontrado ningún antecedente, y al igual que en el caso de espiroderivados de oxazolonas, - el método seguido en el presente trabajo para su obtención fue el de adición de diazometano a las correspondientes tiazolonas.

2.5.1.- Adición de CH_2N_2 a tiazolonas.

De manera similar al caso de oxazolonas, teniendo en cuenta la variedad de productos a los que puede dar lugar la reacción - con diazometano, se realizó el estudio de ésta en dos condiciones diferentes (benceno a $45^{\circ}C$ y éter a $0^{\circ}C$), con el fin de observar los distintos productos formados y sus rendimientos relativos.

2.5.1.1.- Adición de CH_2N_2 a (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolona.

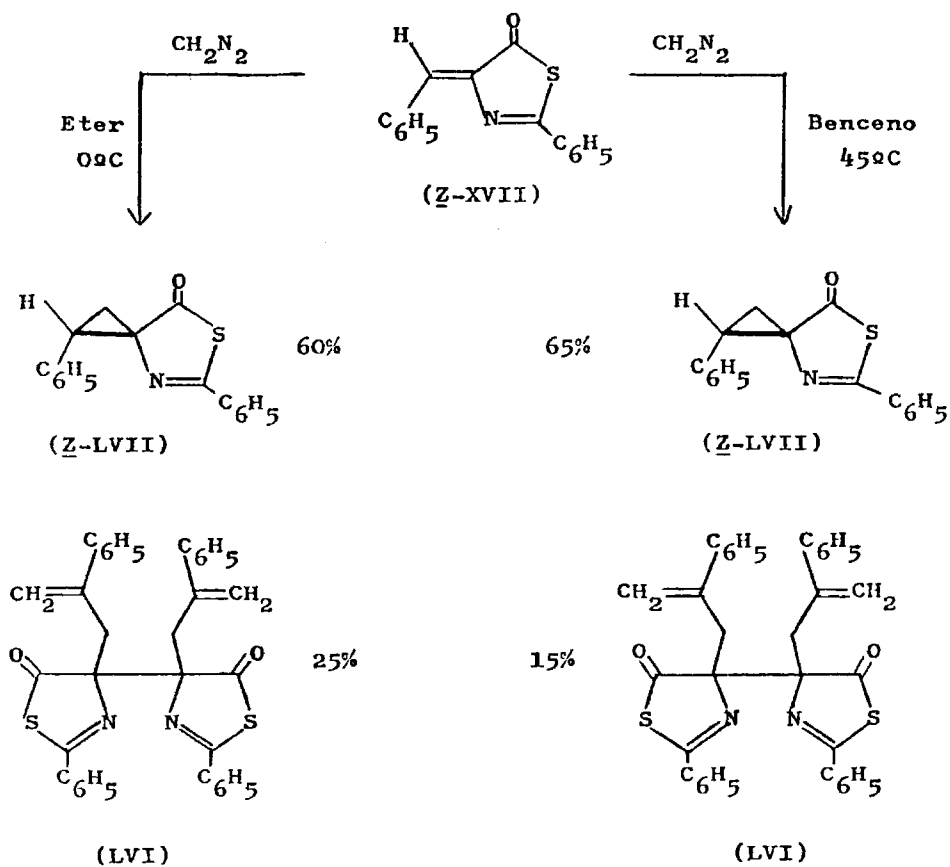
En los dos ensayos (en éter a $0^{\circ}C$ y benceno a $45^{\circ}C$) se aisló el correspondiente (Z)-[2-fenil-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (LVII), procedente de la adición de una molécula de diazometano, si bien con mayor rendimiento en benceno a $45^{\circ}C$. No hemos tan si quiera detectado la presencia de isómero (E) lo que demuestra su inestabilidad frente al (Z).

También aislamos de ambas reacciones, 2,2'-difenil-4,4'-di(2-fenil-2-propenil)-4,4'-bi-5(4H)-tiazolona (LVI) procedente de la a-

dición de cuatro moléculas de diazometano (ver esquema 6), si bien en éter a 0°C el rendimiento es casi el doble. Este extraño tipo de adición, que sugiere un mecanismo de tipo radical, no se ha observado en oxazolonas, por lo que parece que el S debe jugar un importante papel.

El estudio por espectroscopía de rayos-X, dió para esta molécula, en estado cristalino, la disposición espacial que se recoge en la fig. 8.

Esquema 6



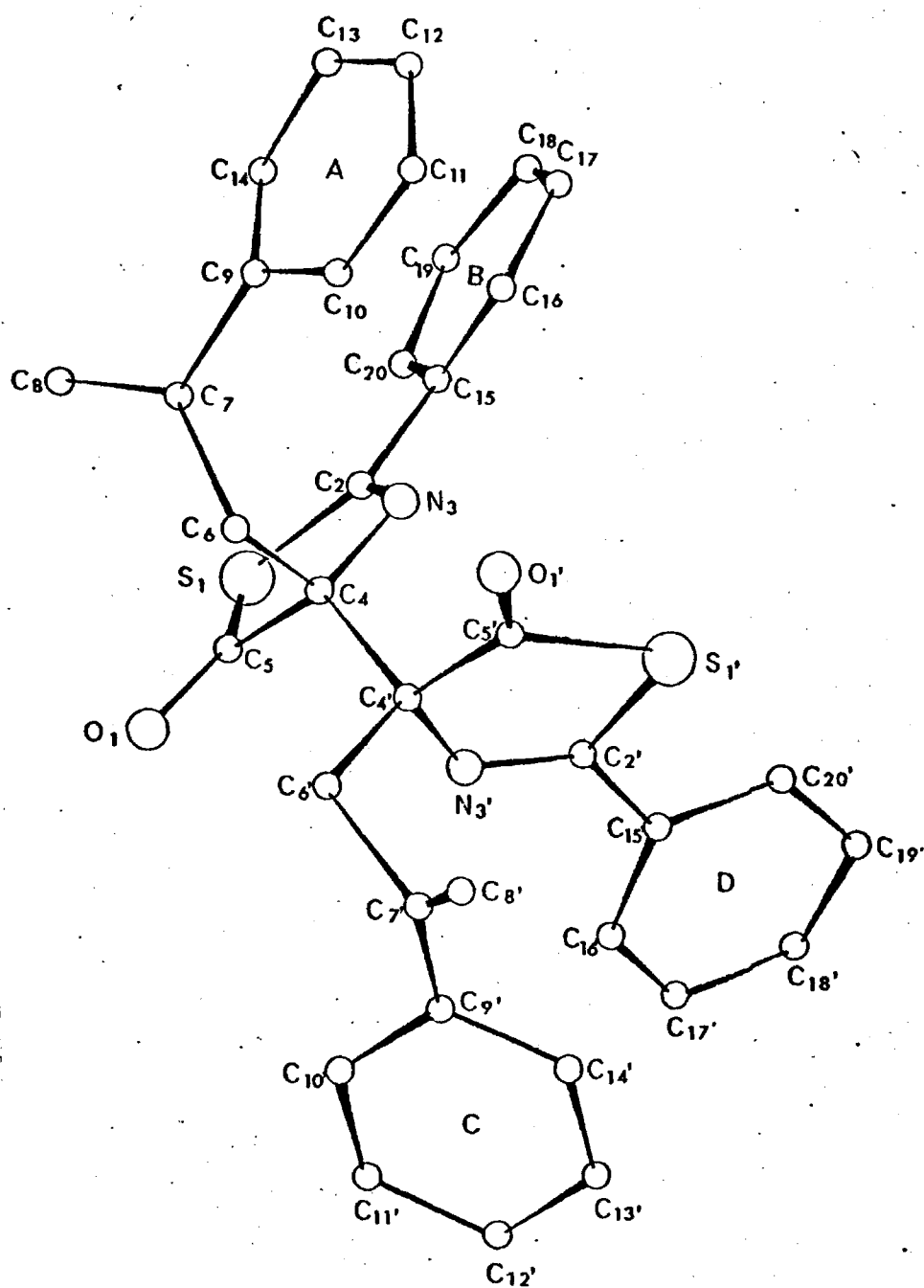


Fig. 8.- Modelo espacial de la molécula de 2,2'-difenil-4,4'-di(2-fenil-2-propenil)-4,4'-bi-5(4H)-thiazolona (144).

En las dos reacciones solamente se observan productos de adición de una y cuatro moléculas de diazometano. No hemos observado la presencia de metilderivados ni tampoco otros isómeros.

2.5.1.2.- Adición de diazometano a (Z)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-tiazolona.

Se observan productos de adición de una, dos y tres moléculas de diazometano. El resumen de los productos aislados se recoge en el esquema 7.

A diferencia de lo que ocurre en la reacción paralela con las oxazolonas, el correspondiente (Z)-metilderivado (LVIII) se forma a 0°C y asimismo a 45°C. En el primer caso, se observan también pequeñas cantidades del correspondiente isómero (E), por espectroscopía de ^1H -RMN, aunque no hemos conseguido aislarlo en estado de pureza.

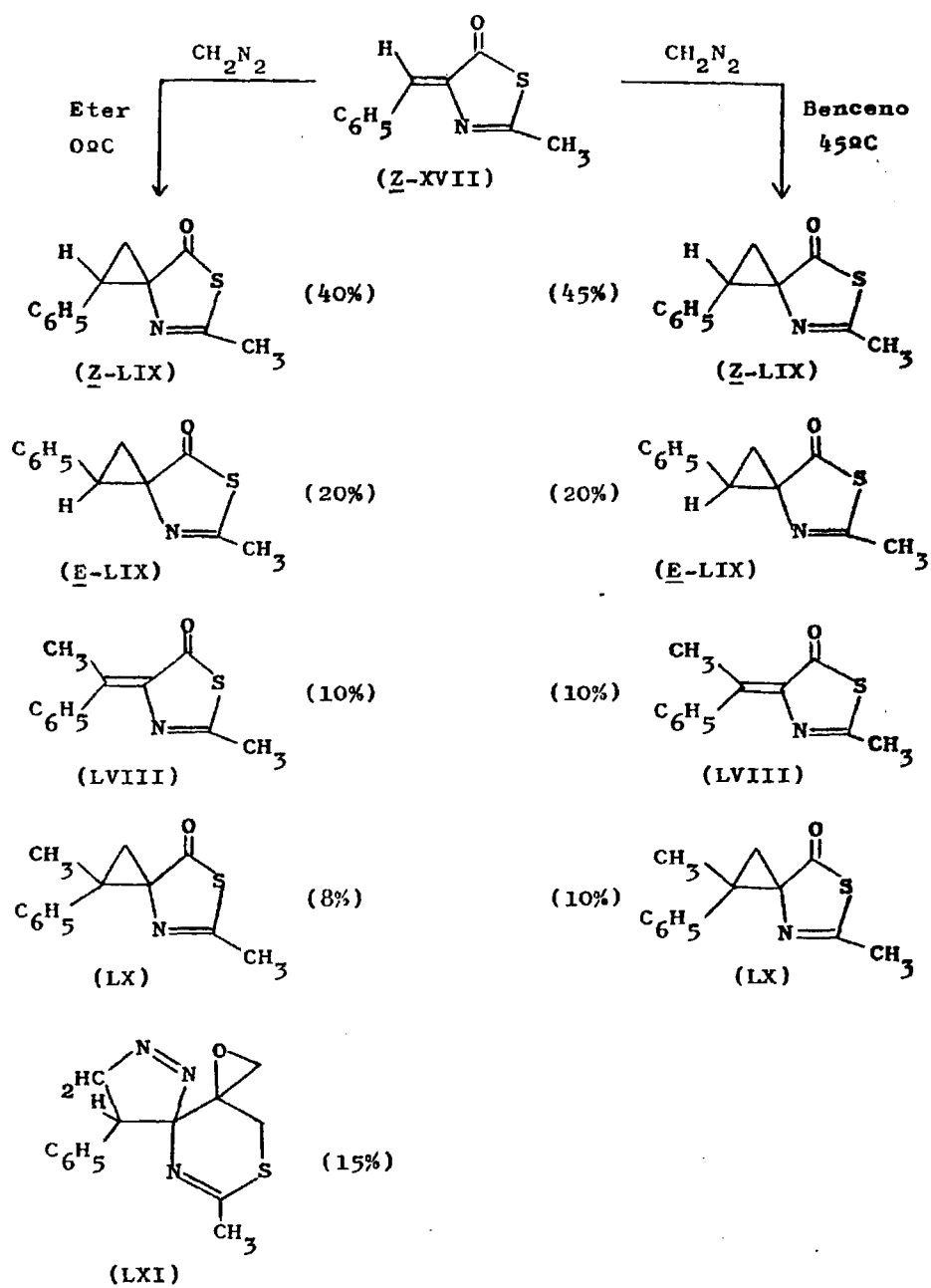
El producto mayoritario es el correspondiente (Z)-[2-metil-5(4H)-tiazolona]4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (LIX), si bien su rendimiento es algo mayor en benceno a 45°C. También se forma el (E)-[2-metil-5(4H)-tiazolona]4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (LIX) con igual rendimiento en los dos medios de reacción.

El (Z)-[2-metil-5(4H)-tiazolona]4-espiro-1'-(2'-fenil-2'-metil-ciclopropano) (LX), procedente de la adición de dos moles de diazometano, es el producto minoritario y se forma bajo las dos condiciones de reacción.

El producto pirazolírico (LXI), aislado cuando la reacción se realiza a 0°C, proviene de la adición de tres moles de diazometano. Su caracterización se hizo en base, fundamentalmente, a su espectro de ^1H -RMN, que se discute en el apartado 2.5.4. Este tipo de producto no ha sido detectado en la secuencia de oxazole nas.

Uno de los moles de diazometano daría lugar a la pirazolina y los otros dos dan lugar a la creación del anillo de oxirano sobre el grupo carbonilo y a la expansión de ciclo en la posición α al grupo carbonilo. Los mecanismos de la mayor parte de estas adiciones son similares a los que hemos mencionado en el apartado co

Esquema 7



correspondiente de oxazolonas, y los que darían lugar a productos como el (LXI).

2.5.2.- Estereoquímica de los espiroderivados de tiazolonas.

Las posibilidades estereoquímicas son asimilables totalmente a lo dicho para espirooxazolonas en el apartado 2.5.3 (pág.

Como ya se ha mencionado anteriormente, no encontramos datos bibliográficos sobre espiroderivados de tiazolonas y su isomería. En el caso de la adición a (Z)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-tiazolona se aislan dos [2-metil-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (E y Z-LIX), isómeros entre sí; la asignación de configuraciones se tratará en el apartado correspondiente a la discusión de su espectro de $^1\text{H-NMR}$.

2.5.3.- Espectros IR de espiroderivados de tiazolonas.

Todos presentan la banda de absorción típica de tiolactona alrededor de 1700 cm^{-1} , zona totalmente distinta a la que aparece en sus homólogos de oxazolonas (alrededor de 1810 cm^{-1}); hecho que ya se había observado en las tiazolonas con respecto a las correspondientes oxazolonas. Probablemente esto sea debido a la mayor polarizabilidad del azufre con respecto al oxígeno.

La desaparición de la banda correspondiente al $\text{C}=\text{C}$ no se observa de un modo claro, debido a que la zona de vibración $\text{C}=\text{C}$ solapa con la correspondiente al $\text{C}=\text{N}$. Así, la banda de vibración de $\text{C}=\text{N}$ se observa con una intensidad media alrededor de 1610 cm^{-1} , excepto en los casos del compuesto (LVII), y del derivado pirazolinico (LXI) en los que aparece a 1560 y 1634 cm^{-1} respectivamente.

En el caso del derivado pirazolinico (LXI) se observa una banda intensa y aguda a 2080 cm^{-1} que pertenece a la vibración de tensión $-\text{N}=\text{N}-\text{C} \leq$.

Al igual que en el caso de los ciclopropilderivados de oxazolonas, por espectroscopia IR no se detecta de manera inequívoca

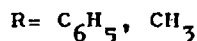
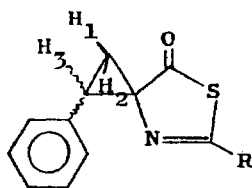
la presencia del anillo de ciclopropano.

En todos ellos se observan claramente las bandas correspondientes a la monosustitución aromática.

Los datos espectrales detallados de los productos (LVI) y (LXI) se encuentran en los apartados 3.5.1 pág. 157 y 3.5.2 pág. 160 respectivamente. Los datos espectrales del resto de los espiroderivados se detallan en la tabla XIV pág. 192.

2.5.4.- Espectros de ^1H -RMN de espiroderivados de tiazolonas

En general, en sus espectros se distingue dos zonas, una aromática y otra a mayor campo, perteneciente a los protones del anillo de ciclopropano. Cuando el anillo de ciclopropano posee tres protones (caso de LVII, Z y E-LIX), éstos forman un sistema ABX, donde la parte AB, constituida por los protones geminales,



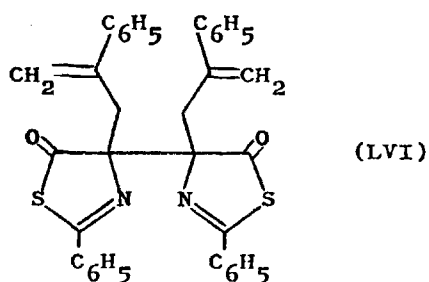
resuenan como octetes en la zona de 2,25-2,46 ppm y el protón H_3 como triplete, hacia 3,15-3,58 ppm.

En el caso de (E) y (Z)-[2-metil-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (LIX), ocurre igual que en los espiroderivados de oxazolonas, es decir, el protón H_x del isómero (Z) resuena a campo mayor (3,16 ppm) que el del isómero (E) (3,58 ppm).

Cuando el anillo de ciclopropano no posee más que los dos protones geminales, caso de (LX), éstos forman un sistema AB con una $|J_{AB}| = 5\text{Hz}$, siendo la frecuencia de los dos dobletes de 2,18 y 2,36 ppm.

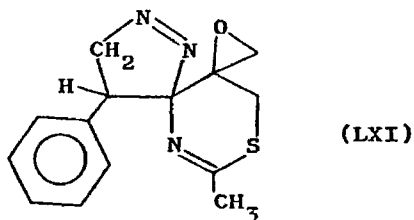
En los casos de (E) y (Z)- (LIX y LX) el grupo fenilo presente resuena como un singlete que integra por 5 protones.

En la 2,2'-difenil-4,4'-di(2-fenil-3-propenil)-4,4'-bi-5(4H)-tiazolona (LVI), el grupo metileno A forma un sistema AB, apare-



ciendo como dos dobletes, centrados a 3,37 y 4,23 ppm, siendo su constante de acoplamiento de 14 Hz. Por el contrario, los protones del grupo metileno B aparecen como singletes deformados, a 5,18 y 5,60 ppm, no observándose prácticamente constante de acoplamiento. El grupo fenilo del anillo de tiazolona resuena como multiplete centrado a 7,19 ppm, mientras que el restante grupo fenilo (en el sistema del propenilo) lo hace como singlete a 7,15 ppm.

En el derivado pirazolinico (LXI), el grupo metileno del a-



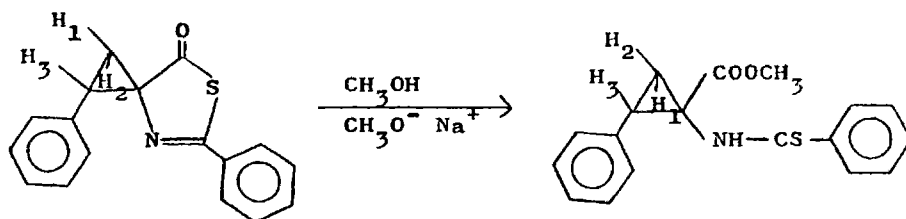
nillo de dihidrotiazina resuena como un sistema AB, (ver figura 9) con dobletes centrados a 2,38 y 3,48 ppm, ($J = -12$ Hz), y el grupo metilénico del anillo de oxirano presenta dos dobletes a 2,8 y 3,70 ppm ($J_{AB} = -5$ Hz). En relación con estos dos sistemas AB, se puede destacar que en ambos, el protón que resuena a campo más ba



Fig. 9.- Espectro ^1H -RMN (100 MHz; Cl_3CD) de (4-fenil- Δ^1 -pirazolina)-3-espiro-4'-(2'-metil-dihidrotiazina)-5'-espiro-2''-oxirano.

jo lo hace realmente como doblete de dobletes, ya que entre ellos se da un acoplamiento a larga distancia ($J=1,8\text{Hz}$). El anillo pirazolinico forma un sistema ABX, (multiplete centrado a 4,82ppm y triplete centrado a 3,22ppm). El anillo aromático resuena como multiplete centrado a 7,12ppm.

En el caso de [2-fenil-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano)(LVII), pensamos a priori que debía tener configuración (2), ya que en las adiciones de diazometano se forma predominantemente el espiroderivado de la tiazolona de partida, y además la frecuencia de resonancia del protón H_3 (3,30ppm) es del mismo orden que la del protón equivalente en el correspondiente derivado de oxazolona (3,20ppm). No obstante, llevamos a cabo una metanolisis de este espiroderivado y comparamos los desplazamientos de los protones de éste con los del ester obtenido. Al igual que ocurría en la correspondiente oxazolona (LV, $R=H$, $R'=C_6H_5$), (ver tabla XXIII), el protón geminal trans- al CO sufre un desplazamiento a campo mayor de 0,67ppm mientras que los cis- apenas - si se desplazan, como puede observarse en el esquema siguiente:



H	$\delta_{\text{espiroder.}}$	δ_{ester}	$\Delta(\delta_{\text{esp}} - \delta_{\text{ester}})$
1	2,57	1,90	+ 0,67
2	2,38	2,45	- 0,07
3	3,31	3,15	+ 0,16

Asimismo, el comportamiento de los tres protones ciclopro-

pánicos del ester en cloroformo y piridina, es totalmente asimilable al de los protones del correspondiente (Z)-derivado de oxazolona (LV, $R=H_3$, $R'=C_6H_5$), es decir, los protones H_1 y H_3 , al registrar el espectro en piridina sufren un desplazamiento de aproximadamente 0,30ppm a campo menor, mientras que el H_2 apenas si se desplaza. En el siguiente esquema se visualizan estos resultados:

	δ_{Cl_3CD}	$\delta_{Piridina}$	$\delta_{Cl_3CD} - \delta_{Pir} (ppm)$
H_1	1,90	2,25	-0,35
H_2	2,45	2,52	-0,07
H_3	3,15	3,45	-0,30

Los datos espectrales detallados de LVI y LXI se pueden observar en los apartados 3.5.1 y 3.5.2 respectivamente.

Los datos del resto de los espiroderivados de tiazolona se exhiben en la tabla XXI pág. 220.

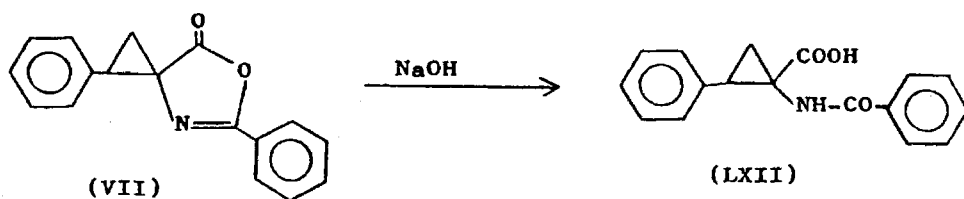
2.6.- REACCIONES HIDROLITICAS DE (E) Y (Z)-[2-FENIL-5(4H)-OXAZOLONAS]-4-ESPIRO-1'-(2'-FENIL-CICLOPROPANOS)

Como una de nuestras metas era llegar a los ácidos 1-amino 2-fenil-ciclopropanocarboxílicos (X) vía oxazolonas, con el fin de explorar las posibilidades del método, en este capítulo describimos nuestras experiencias acerca de los intentos de hidrólisis de (E) y (Z)-[2-fenil-5(4H)-oxazolonas]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (VII).

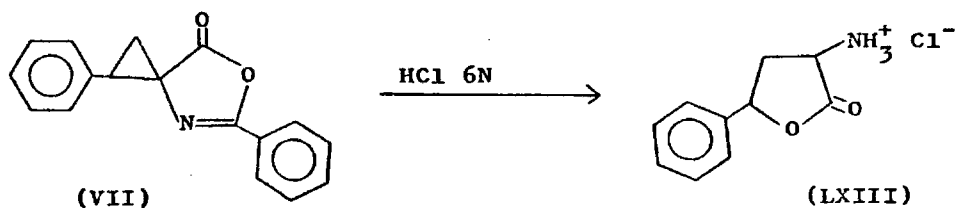
La bibliografía es muy extensa en datos sobre aperturas de anillo de oxazolona por bases y ácidos. Sin embargo, existe muy poca información sobre oxazolonas que lleven a la vez un anillo -

de ciclopropano. Resumiendo experiencias anteriores (24,109), sobre la hidrólisis de esta espirooxazolona, que ahora sabemos tiene configuración (Z), podemos resaltar:

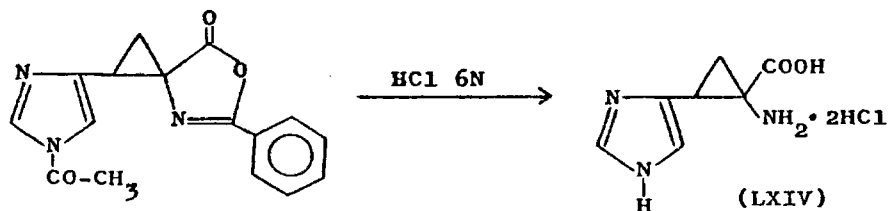
1) Por tratamiento con álcalis diluidos (NaOH etanólica al 5%, por ejemplo), se obtiene, después de acidificar, el ácido - LXII (24):



2) El tratamiento con HCl 6N, conduce a la lactona de fórmula (LXIII) (24). No se menciona su estereoquímica.

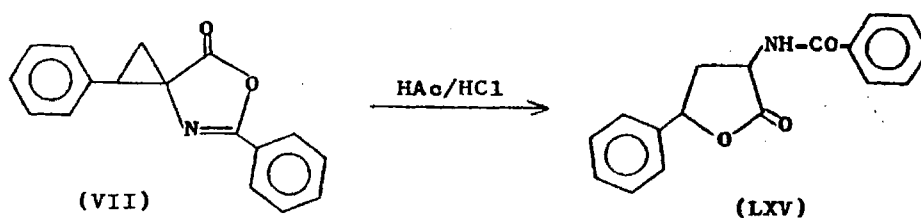


Solamente en un caso, partiendo del espiroderivado del imidazol (109) se llega al ácido 1-amino-2-(4-imidazolil)-ciclopropano carboxílico (LXIV):

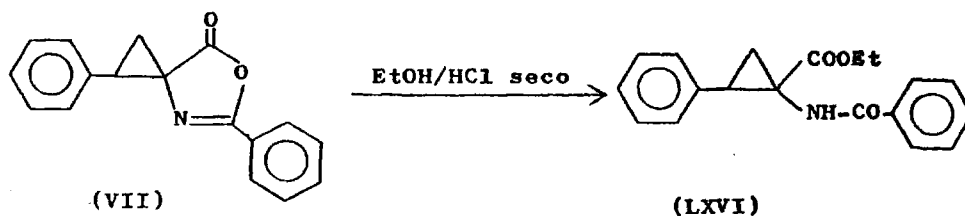


3) El tratamiento con HAc/HCl (1/1) conduce a 3-benzamido-5-fenil-tetrahidrofuran-2-ona (LXV) (24), a cuya estereoquímica

tampoco se alude:



4) Con etanol-HCl seco, se obtiene el correspondiente ester (LXVI) (24):



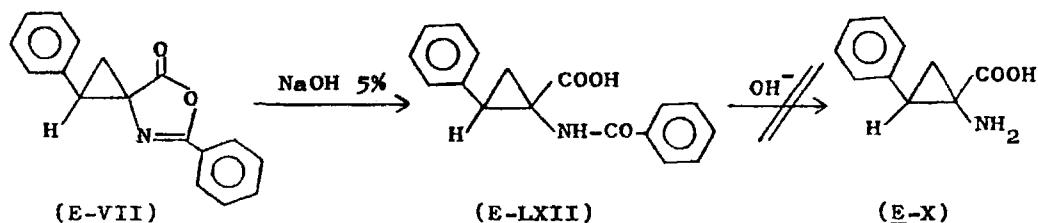
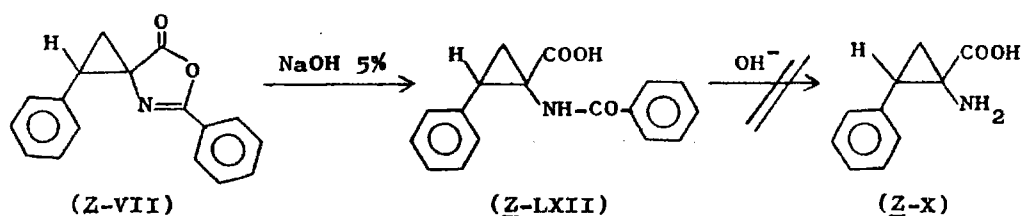
Teniendo en cuenta estos antecedentes, hemos repetido estas reacciones sobre los isómeros (E) y (Z) de [2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano), con el objeto de estudiar su estereoquímica y constatar si ambos isómeros se comportan de manera similar.

Por otra parte, y como ya apuntamos en el apartado 1.2. hemos realizado nuevos intentos de ruptura del enlace amídico. Los resultados se resumen en los apartados siguientes.

2.6.1.- Hidrólisis alcalina (NaOH etanólica) de (E) y (Z)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano).

Cada isómero conduce al respectivo ácido 1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxílico (LXII). Como la unión amida no se afectó por la hidrólisis suave, se intentó sobre los ácidos obte

nidos una segunda hidrólisis básica fuerte, con KOH a reflujo du



rante 48 horas, con KOH en etilén-glicol a reflujo, e incluso en tubo cerrado, obteniéndose en unos casos el ácido de partida (Z-LXII) o (E-LXII) y en otros, residuos terrosos intratables, lo que demuestra la gran resistencia de esta unión amídica frente a este tipo de tratamiento.

A) Espectros IR de los ácidos (E) y (Z)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxílicos (LXII).

Dos hechos apoyan la desaparición del anillo de oxazolidona: por una parte, la presencia de las bandas de tensión O-H y N-H, típicas de estos productos y que se observan claramente en la zona de $3200-3380 \text{ cm}^{-1}$ y, por otra, la ausencia de la banda correspondiente a la tensión CO de oxazolidona en la zona de 1810 cm^{-1} , junto con la presencia de las correspondientes a las de ácido y amida, en la zona de 1700 y 1640 cm^{-1} respectivamente.

También ambos ácidos presentan en la zona de $1535-1540 \text{ cm}^{-1}$ la banda correspondiente a la flexión N-H amida.

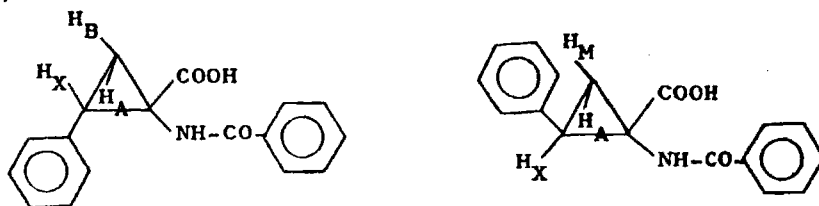
El espectro IR no presenta grandes diferencias entre los -

dos isómeros, como era de esperar.

Los datos espectroscópicos detallados de ambos isómeros se observan en la parte experimental págs. 162 y 163.

B) Espectros ^1H -RMN de los ácidos (E) y (Z)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxílicos.

A diferencia de los espectros IR, los de ^1H -RMN presentan notables diferencias que permiten la diferenciación de ambos isómeros,



Así, en el isómero (E), los protones del anillo de ciclopropano forman un sistema AMX, siendo las frecuencias de dichos protones de 1,48ppm (c), 2,15ppm(c), y 2,92ppm(t), mientras que en el (Z) aparecen como sistema ABX, siendo las frecuencias de dichos protones muy próximas a 1,82ppm (doblete deformado) y 3,10ppm(t).

Los datos de ^1H -RMN de los ácidos (E) y (Z)-1-benzamido-2-fenilciclopropanocarboxílicos se detallan en la parte experimental, págs. 163 y 164 respectivamente.

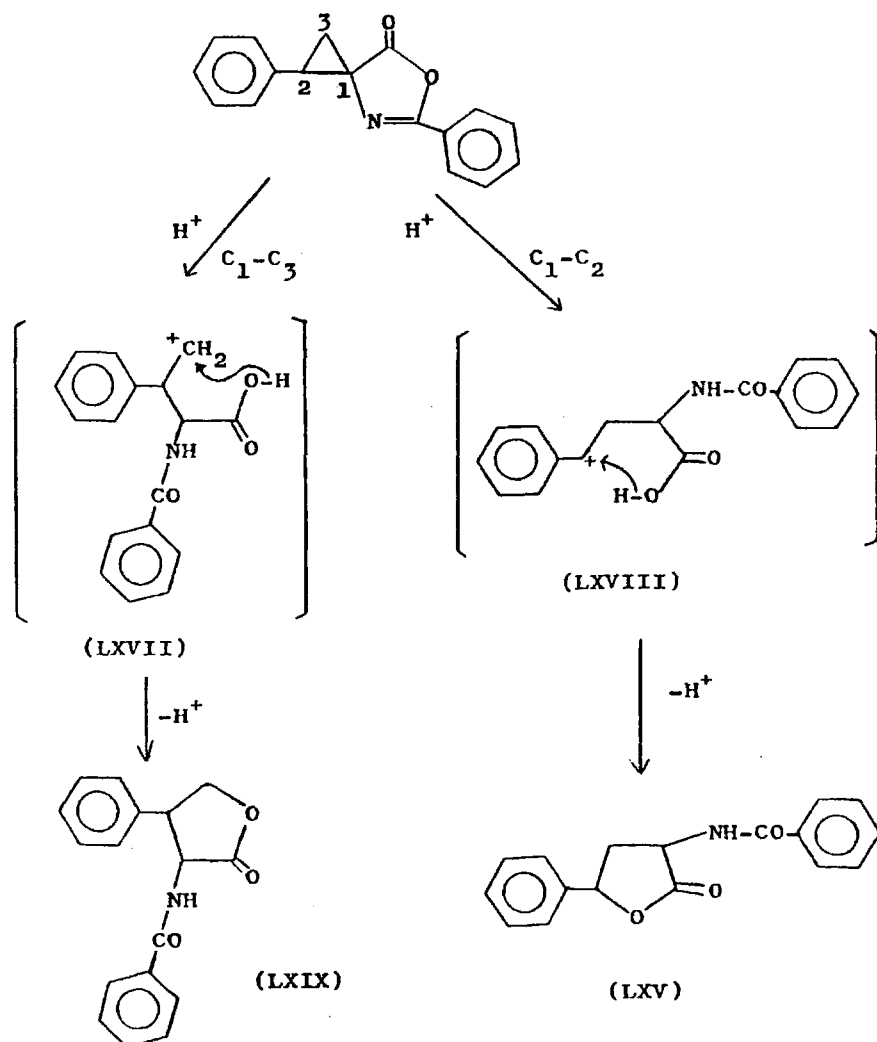
2.6.2.- Hidrólisis ácidas de (E) y (Z)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano)

2.6.2.1.- Hidrólisis con HAc-HCl (1/1)

Este tipo de tratamiento ácido provoca la apertura del anillo de ciclopropano, hecho conocido y estudiado por varios autores (121,122).

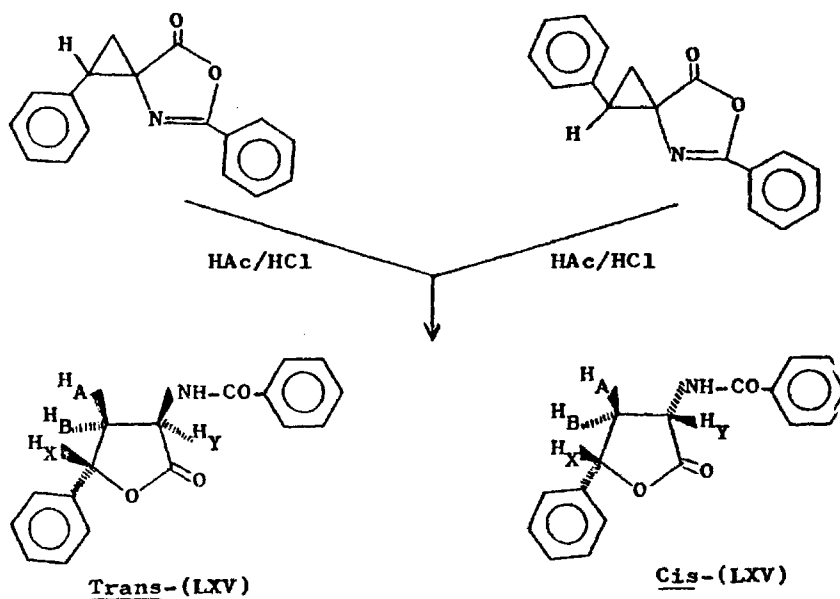
Dicha apertura podría ocurrir, en principio, de dos formas: con escisión del enlace $\text{C}_1\text{-C}_2$ o del $\text{C}_1\text{-C}_3$, conduciendo a las lac

tonas LXV y LXIX respectivamente, según la secuencia siguiente:



Parece lógico pensar "a priori" que el carbocatión (LXVIII) debe ser más estable que el (LXVII), por ser secundario y por la capacidad del anillo aromático para deslocalizar la carga positiva, y que el compuesto LXV debería ser, pues, el que se origina-se preferentemente. La estructura formada es, en efecto, la LXV,

como se deduce del espectro de ^1H -RMN. Por otra parte, y como el ataque, tanto del protón como del grupo carboxilo, puede tener lugar por ambas caras del plano del C en α al carbonilo y del carbocación, respectivamente, lo que se obtiene es una mezcla aproximadamente equimolecular de los dos isómeros cis- y trans-3-benzamido-5-fenil-tetrahidrofuran-2-ona, tanto si se parte de uno como del otro espiroderivado:



Los dos isómeros se separaron en CCF preparativa, utilizando gel de sílice como soporte y cloroformo como eluyente. Ambos presentan distintas propiedades físicas (p.f. del trans-LXV es de 171°C , mientras que el del cis-LXV es de $176-7^{\circ}\text{C}$), pero las mayores diferencias se observan en sus espectros de ^1H -RMN.

A) Espectros IR de cis- y trans-3-benzamido-5-fenil-tetrahidrofuran-2-ona (LXV)

El espectro IR de ambos isómeros es muy similar, por lo que no aporta datos para su distinción. Ambos presentan la banda de tensión N-H alrededor de 3350 cm^{-1} , al igual que la banda de ten

sión CO de lactona en la zona de 1700 cm^{-1} , así como la de CO de amida alrededor de 1650 cm^{-1} . La banda correspondiente a la flexión N-H amida aparece alrededor de 1540 cm^{-1} .

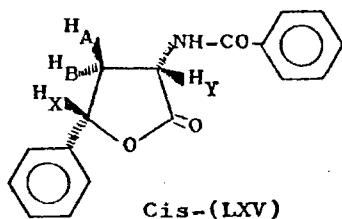
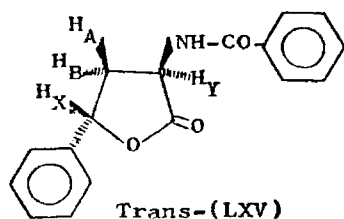
Los datos completos de estos espectros se observan en la parte experimental págs. 166 y 165 respectivamente.

B) Espectros ^1H -RMN de cis y trans-3-benzamido-5-fenil-tetrahidrofuran-2-ona (LXV).

Es por el espectro de ^1H -RMN por el que podemos discernir entre los dos isómeros, ya que presentan notables diferencias en desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento (ver figs. 10 a, b y c).

En la bibliografía aparece un gran número de datos sobre constantes de acoplamiento (5-10Hz) en anillos de cinco miembros, si bien no existe una pauta para discernir entre las J_{cis} y J_{trans} según su magnitud. Este hecho está claramente relacionado con la flexibilidad de estos anillos, y en muchos casos se ha utilizado la magnitud de las constantes de acoplamiento para deducir su configuración (135,136). En los casos en que el anillo no se desvía apreciablemente de la planaridad (137-139) la J_{cis} es siempre superior a la J_{trans} , como se puede deducir de la regla de Karplus. No obstante, otros autores (140), parten de la base de que las J del orden de 10-12Hz no pueden ser otra cosa que J_{trans} . De esto se deduce que la magnitud de las J_{cis} y J_{trans} en anillos de cinco miembros depende mucho del grado de deformación del anillo y, por tanto, del ángulo que formen los protones en cuestión.

En nuestro caso, los valores de las frecuencias y constantes de acoplamiento fueron obtenidos por optimización del análisis de los dos espectros, con ayuda de un ordenador.



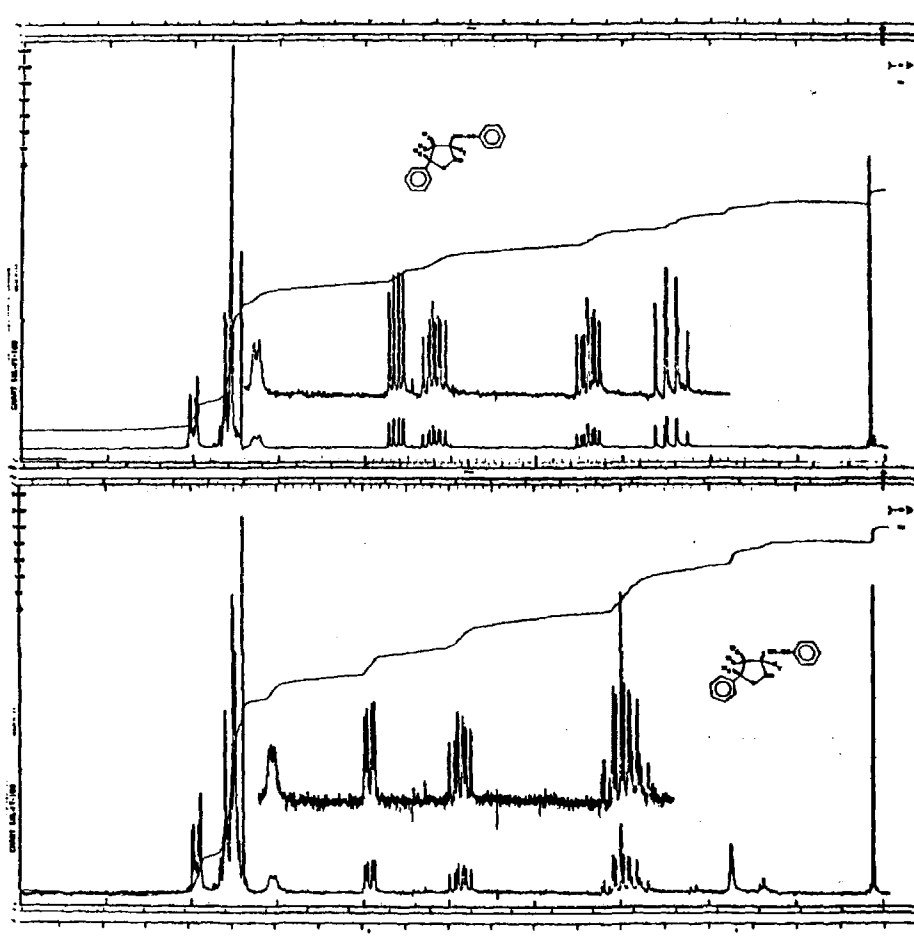


Fig. 10a.- Espectros ^1H -RMN (100 MHz; Cl_3CD) de *cis* y *trans*-3-benzamido-5-fenil-tetrahidrofuran-2-ona.

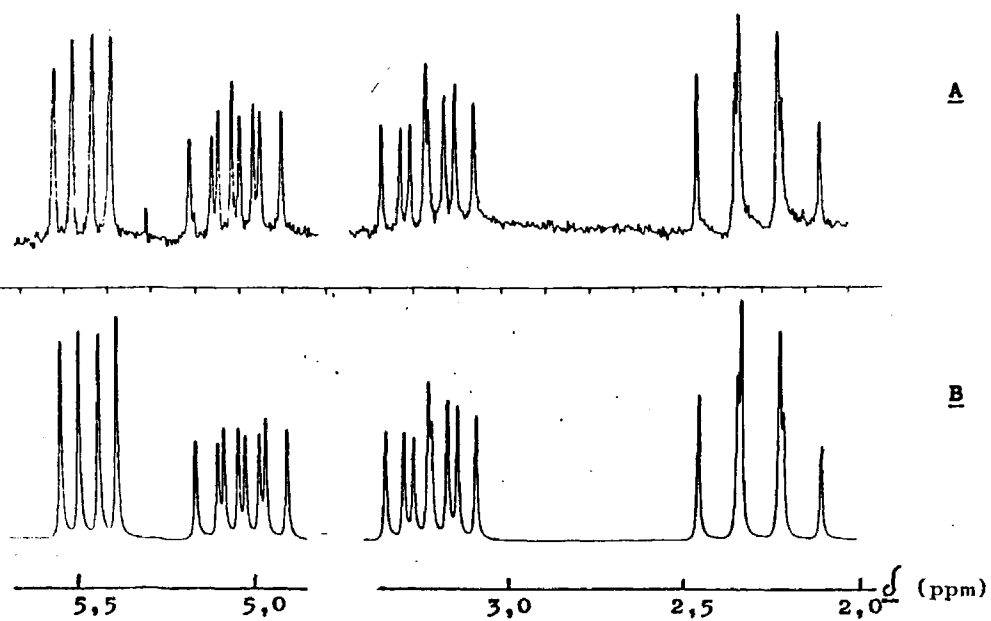


Fig. 10b.- Ampliación a 250 Hz de la región comprendida entre δ 2-3,5 y 4,8-5,6 ppm del espectro del isómero cis de la fig. 10a. A) Experimental; B) Calculado.

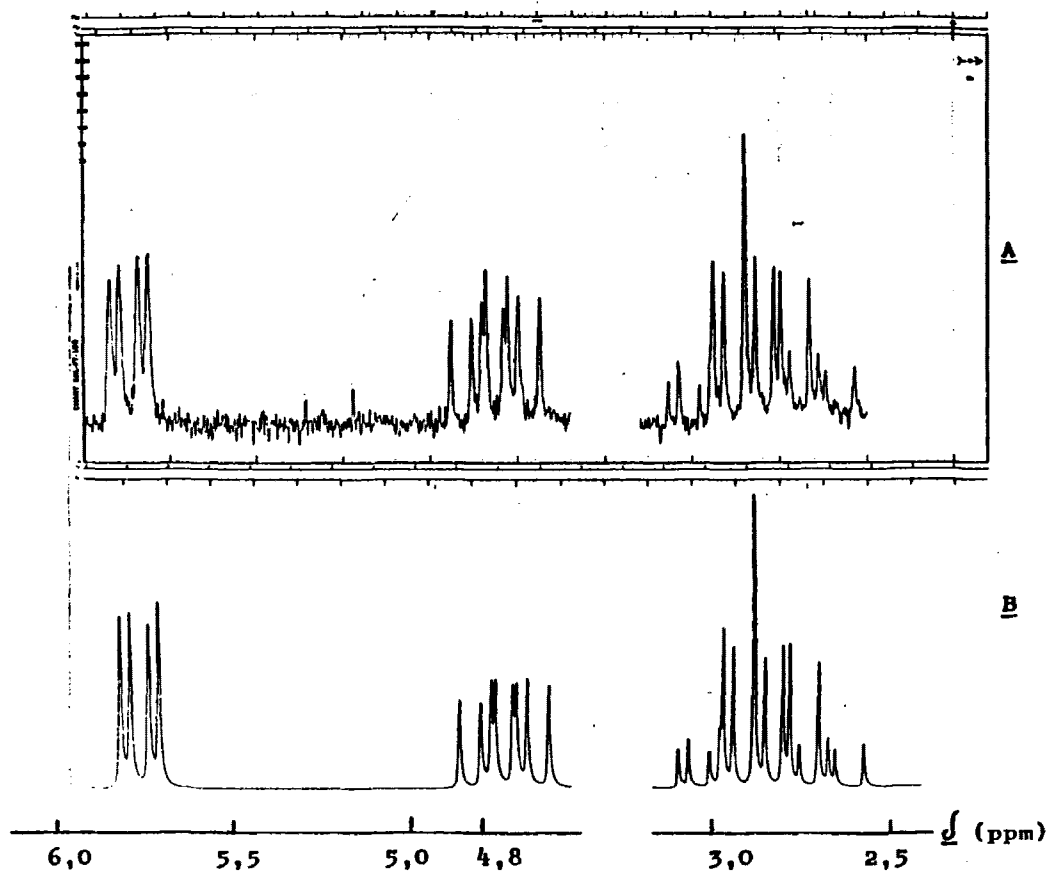


Fig. 10c.- Ampliación a 250 Hz de la región comprendida entre δ 2,5-3,2 y 4,5-6 ppm del espectro del isómero - trans de la fig. 10a. A) Experimental; B) Calculado.

Los valores de las constantes de acoplamiento son los siguientes:

<u>Comp.</u>	<u>J_{AB}</u>	<u>J_{AX}</u>	<u>J_{AY}</u>	<u>J_{BX}</u>	<u>J_{BY}</u>	<u>Asignación</u>
1	-12,45	11,2	12,2	5,30	8,11	cis-
2	-12,9	8,7	10,2	2,5	9,1	trans-

El valor tan pequeño de la constante J_{BX} en el comp. 2 indica que el ángulo diedro de H_B y H_X debe ser próximo a 90° . Esto solamente puede darse en el isómero trans-; como se deduce del estudio de los modelos moleculares.

En el comp. 1 se observan, por otra parte, tres constantes grandes, del mismo orden: $|J_{AB}| \approx |J_{AX}| \approx |J_{AY}| \approx 12\text{Hz}$, las dos últimas cis-, y la primera geminal. Parece lógico pensar que en este caso la molécula se desvía poco de la planaridad, y que el isómero debe ser el cis-.

Los datos completos de ambos espectros $^1\text{H-RMN}$ se muestran en la parte experimental, apartado 3.6.2.1. pág. 164.

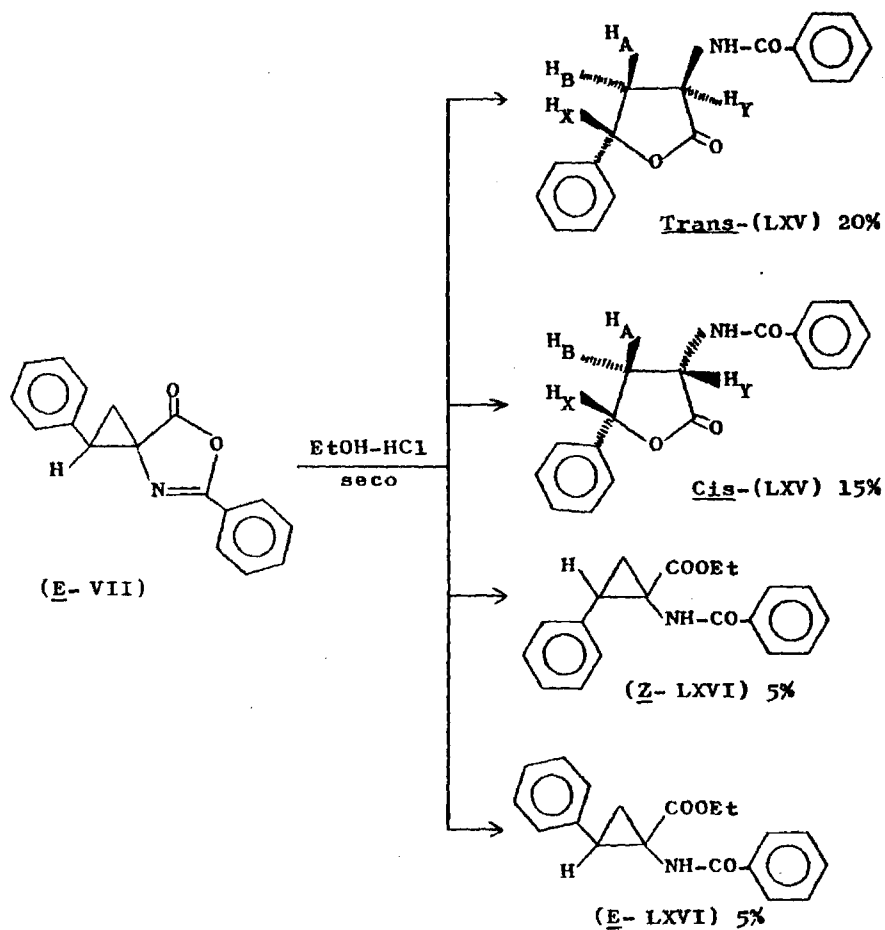
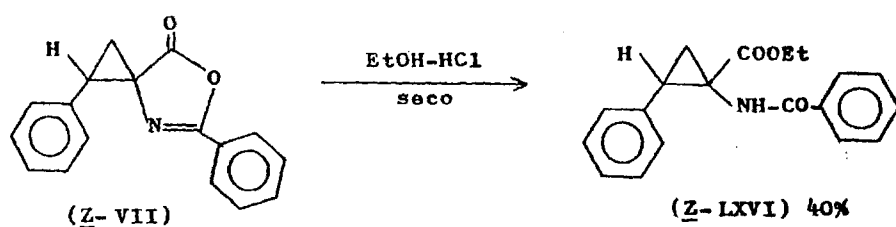
2.6.2.2.- Hidrólisis con EtOH/HCl seco

Como en medio ácido acuoso se vió que el anillo de ciclopropano se abría, se probó la hidrólisis ácida en medio anhidro, con etanol-HCl seco. Los resultados se resumen en el esquema 8.

El hecho de que el espiroderivado-(E) de partida se comporte de manera diferente al (Z), formando preferentemente los productos de apertura del anillo de ciclopropano y oxazolona, pensamos que se debe a la mayor labilidad del anillo de ciclopropano del isómero (E) y según el mecanismo antes explicado se obtendrían los dos isómeros de 3-benzamido-5-fenil-tetrahidrofuran-2-ona (LXV). Por el contrario, a partir del isómero (Z), el producto preferentemente aislado es el correspondiente isómero (Z) de 1-benzamido-2-fenilciclopropanocarboxilato de etilo (LXVI).

Del isómero (E) de 1-benzamido-2-fenil-ciclopropanocarboxilato de etilo solamente se registró su espectro de $^1\text{H-RMN}$, ya que

Esquema 8



se obtuvo en cantidades mínimas.

A) Espectro IR de (Z)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropanocarboxilato de etilo.

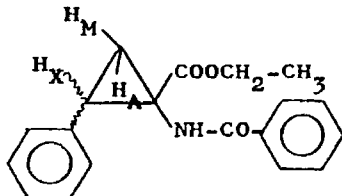
Presenta a 1735 y 1645 cm^{-1} las bandas típicas de tensión CO de ester y amida respectivamente.

También se observa la flexión N-H a 1530 cm^{-1} y tensión N-H a 3340 cm^{-1} .

Los datos se recogen en la parte experimental, pág. 167.

B) Espectros ^1H -RMN de (E) y (Z)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropano-carboxilatos de etilo.

En el isómero (E), las frecuencias de los protones del $-\text{CH}_2$ ($\delta=3,83\text{ppm}$) y $-\text{CH}_3$ ($\delta=0,78\text{ppm}$) del radical etilo, al estar apantallados por el grupo fenilo son más bajas que en el isómero (Z) (CH_2 - $\delta=4,18\text{ppm}$ - y CH_3 - $\delta=1,25\text{ppm}$ -), hecho que ya se observó en las parejas de isómeros de los esteres metílicos de ambos compuestos. Ambos isómeros no presentan grandes diferencias respecto a los protones del anillo de ciclopropano, que forman un sistema AMX, y las frecuencias a las que aparecen son muy simila



res. Así, en el isómero (E) son $\delta_A=1,74\text{ppm}(c)$, $\delta_B=2,32\text{ppm}(c)$ y $\delta_X=2,98\text{ppm}(t)$ mientras en el trans son $\delta_A=1,84\text{ppm}(c)$, $\delta_B=2,30\text{ppm}(c)$ y $\delta_X=3,00\text{ppm}(c)$.

Por otra parte, el isómero (Z) presenta la zona aromática más simple que el (E). Quizás ésto sea debido a la influencia del grupo CO sobre ciertos protones del anillo bencénico en los isómeros (E) provocando diferencias más marcadas entre ellos.

Los datos completos de estos espectros se encuentran en la

parte experimental, págs. 169 y 168 respectivamente.

2.7.- INTENTOS DE REACCIONES SOBRE EL ENLACE AMIDICO DE (E) Y (Z)-1-BENZAMIDO-2-FENIL-CICLOPROPANO-CARBOXILATOS DE METILO

Ante el fracaso en la obtención del aminoácido a través de las hidrólisis anteriores, se han intentado otro tipo de rupturas del enlace amídico, tomando como base los antecedentes bibliográficos que hemos mencionado en el apartado 1.2 (págs. 2 y siguientes).

Hemos llevado a cabo tres tipos de reacción:

- a) con trifluoroboroesterato (35)
- b) con peróxido sódico (37)
- c) con hidruro sódico-sulfuro de carbono (36)

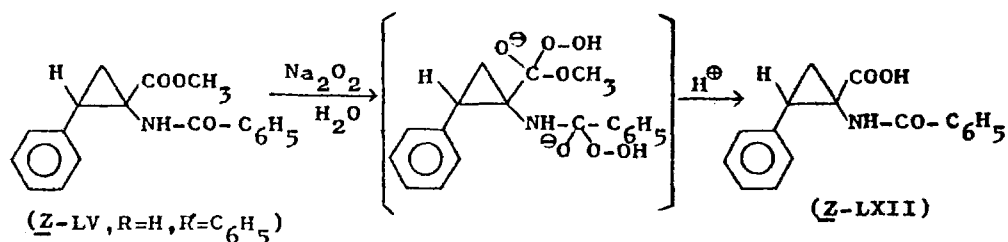
Los resultados se discuten en los apartados siguientes:

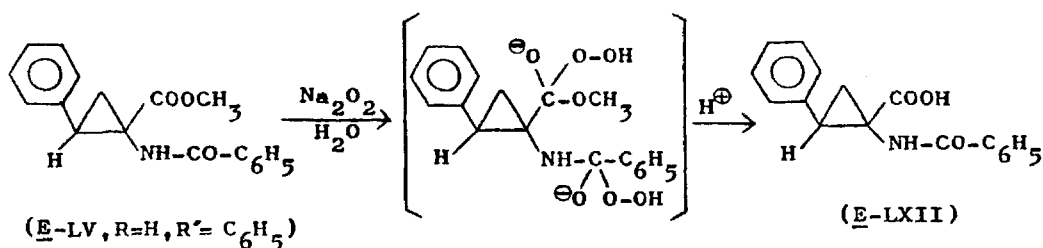
2.7.1.- Reacción con $F_4B^+OEt_3^-$.

Se recuperó en todos los casos el producto de partida (LV, $R=H_3$, $R'=C_6H_5$) con un rendimiento del 95%. En uno de los intentos se llevó a cabo la reacción a ebullición y durante 50 horas, recuperándose también casi cuantitativamente el producto de partida.

2.7.2.- Reacción con Na_2O_2 .

En ambos isómeros esta reacción ha dado siempre los ácidos correspondientes a los esteres de partida, con rendimientos próximos al 100%.





Esta reacción no nos ha proporcionado el aminoácido deseado, a pesar de repetirla bajo una gran variedad de condiciones - de disolventes, temperatura y tiempo de reacción.

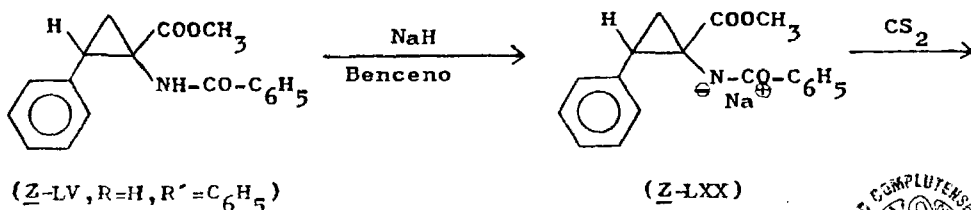
Los datos analíticos y espectroscópicos de los ácidos (E) y (Z)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropano-carboxílicos (LXII) se muestran en la parte experimental, apartados 3.6.1.A y 3.6.1.B respectivamente. La discusión de dichos datos espectroscópicos se pueden - observar en el apartado 2.6.1 pág. 98.

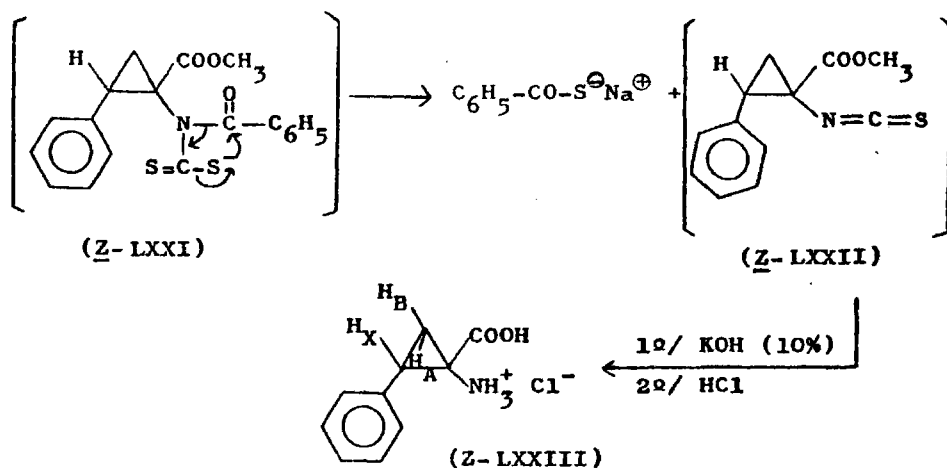
2.7.3.- Reacción con NaH-CS₂.

Los dos isómeros se comportaron de manera dispar, por lo - que los discutimos separadamente.

2.7.3.1.- Reacción del isómero (Z).

Por este método sí se consigue romper el enlace amida, obteniéndose el hidrocloreuro del (Z)-aminoácido deseado (LXXIII) aun que con rendimiento muy bajo (11%).





La reacción no tuvo lugar en NN-dimetil-acetamida y benceno (1/1), como indican los autores (36), sin embargo sí lo hizo en benceno. La presencia del isotiocianato (LXXII) formado en la mezcla de reacción, se detectó por la presencia en el espectro IR de una banda hacia 2100 cm^{-1} . La hidrólisis básica (KOH 10%) de éste se realizó directamente sobre el producto bruto de reacción, sin purificación.

Pensamos que el bajo rendimiento en el aminoácido (LXXIII) podría deberse a la escasa reactividad de la sal del ester de partida (LXX) frente al CS_2 ya que en este paso, después de dos semanas a ebullición se aísla la mayor parte (80%) del ácido (LXII) correspondiente al producto de partida.

Respecto a la estereoquímica de este aminoácido (LXXIII) se comprobó que era (Z), es decir, con los grupos fenilo y carbonilo en posición trans-, ya que por benzoylación y esterificación se obtuvo un producto analítico y espectroscópicamente idéntico al (Z) 1-benzamido-2-fenilciclopropanocarboxilato de metilo (LV, $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_5$) anteriormente obtenido por nosotros. No hay, pues, inversión en el transcurso de la reacción.

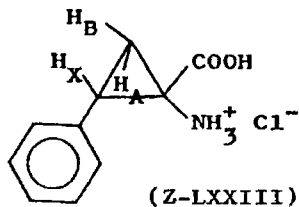
A) Espectro IR del hidrocloreuro de (Z)-1-amino-2-fenilciclopropanocarboxílico.

Presenta una banda ancha en la región 2500-3200 cm^{-1} atribuible a las tensiones O-H y N-H. A 2630, 2560 y 2480 cm^{-1} aparecen tres bandas pequeñas, probablemente debidas a sobretonos y combinaciones del grupo $-\text{NH}_3^+$. Se observa también una banda fuerte a 1730 cm^{-1} (tensión C=O ácido), y las bandas de flexión N-H a 1580 y 1495 cm^{-1} .

Los datos completos se muestran en la parte experimental - pág. 172.

B) Espectro ^1H -RMN del hidrocloreuro de (Z)-1-amino-2-fenilciclopropanocarboxílico.

En la región aromática aparece un singlete a $\delta = 7,45\text{ppm}$.



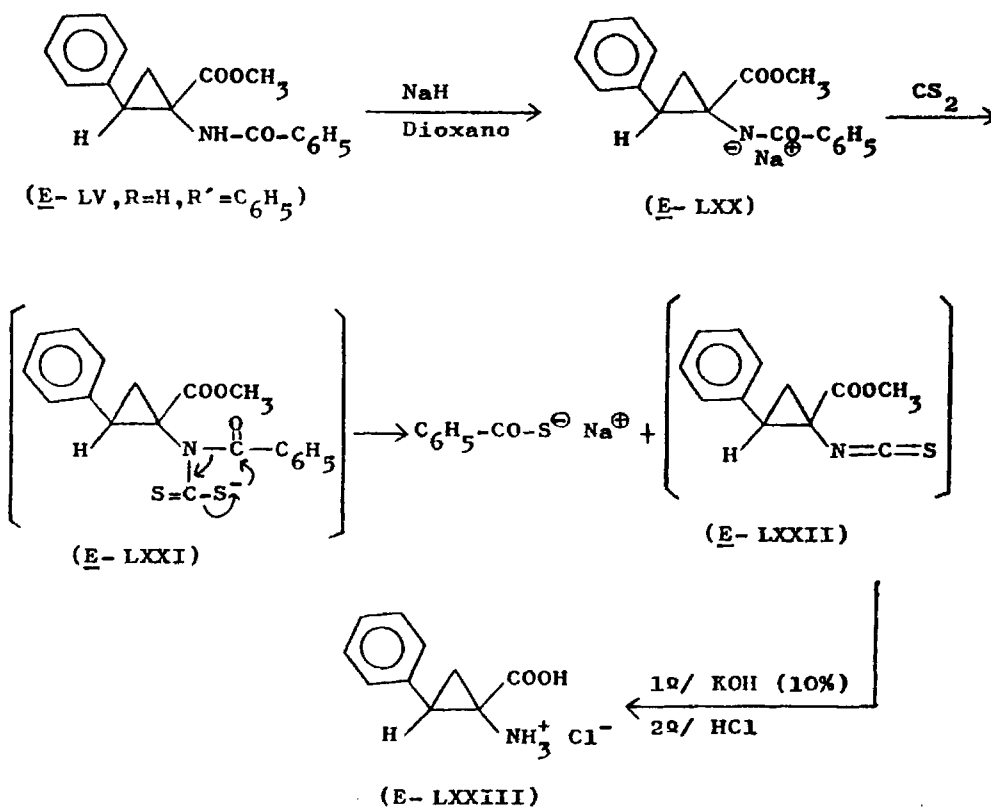
La parte alifática, formada por un sistema ABX, está constituida por un multiplete centrado a 2ppm, perteneciente a la parte AB y un triplete, centrado a 3,29ppm, correspondiente al protón H_X del anillo de ciclopropano.

La constante de acoplamiento entre los protones geminales - es $J_{AB} \simeq -7\text{Hz}$; las constantes de acoplamiento de H_A y H_B con H_X - son muy parecidas $J_{AX} \simeq J_{BX} \simeq 9,5\text{Hz}$. Los datos completos se exhiben en la parte experimental pág. 172.

2.7.3.2.- Reacción del isómero (E).

Aunque por este método en el isómero (Z), se llegó a romper - el enlace amídico; en el (E) no se consiguió. Tras varios intentos en diferentes disolventes (benceno, acetato de etilo/dioxano, benceno/NN-dimetilacetamida), en dioxano se llegó a detectar, en espectroscopía IR, la presencia de una pequeña banda correspondiente probablemente al isotiocianato (E-LXXII) que no aumentó por ca

lefacción prolongada del medio de reacción. Se llevó a cabo una hidrólisis (KOH 20%) del producto bruto en el que suponíamos la existencia de una pequeña cantidad del isotiocianato. Sin embargo, no detectamos la presencia del aminoácido deseado (E-LXXIII) entre los productos de hidrólisis.



Pensando que el problema pudiera estar en la no reacción de la amida con el hidruro sódico, se hicieron experiencias de preparación de la sal de Li de la amida, utilizando Bu-Li como reactivo.

No obstante, tampoco estas experiencias fueron acompañadas por el éxito.

Parece lógico pensar que el fracaso de la reacción se debe, o bien a que el CS_2 no se adiciona a la sal de la amida, o bien a que, aunque esta adición tenga lugar, no se produce la transposición al isotiocianato. El tratamiento hidrolítico llevaría finalmente a una reversión hacia el producto inicial, que se recupera en forma de ácido.

3.- PARTE EXPERIMENTAL

TECNICAS GENERALES

En las experiencias cromatográficas se empleó gel de sílice GF₂₅₄ para la cromatografía en capa fina (CCF) y gel de sílice 60PF₂₅₄ para la cromatografía en capa preparativa (CCP). Las capas finas se prepararon sobre placas de vidrio 5×20 cm con un preparador Desaga (espesor 0,25 mm) y se secaron durante 60 minutos a 80°C. Las capas preparativas se hicieron sobre placas de vidrio 20×20 cm, también con un preparador Desaga (espesor 1,5 mm) y se secaron al aire primero y luego durante 60 minutos a 80°C. Las separaciones se hacían visibles bajo luz ultravioleta de λ_{254} y λ_{350} m μ .

Los puntos de fusión se han determinado en tubo capilar, en un bloque Gallenkamp (Inglaterra) o bien en un Kofler Thermopan Reichert, en los casos en que el producto se obtuvo en pequeñas cantidades. En ambos casos dichos puntos de fusión están corregidos.

Los análisis se refieren a microanálisis realizados sobre muestras secas a vacío (0,1-1 mmHg) sobre P₂O₅ a 60-80°C, salvo fusión o descomposición a temperatura más baja.

Los espectros UV se registraron en un aparato Pye-Unicam - SP 1700, utilizando acetonitrilo Uvasol-Merck como disolvente.

Los espectros IR se registraron en un aparato Perkin-Elmer 137E en pastilla de KBr y las frecuencias se dan en cm⁻¹. Abreviaturas: f=fuerte, m=media, d=débil.

Los espectros de ¹H-RMN se han registrado en un aparato Per

kin-Elmer R-12 (60 Mc) o en un Varian XL-100, provisto de un sistema de datos Nicolet 1180, utilizando en ambos casos TMS como referencia interna.

Los espectros de ^{13}C -RMN se han registrado en un Varian XL-100 provisto de un sistema de datos Nicolet 1180, utilizando TMS como referencia interna.

Los espectros de masas han sido registrados en un Hitachi Perkin-Elmer RMU-6M.

3.1.- PREPARACION DE 4-ARILIDEN(ALQUILIDEN)-2-FENIL(METIL)5(4H)-OXAZOLONAS (I, X=O)

3.1.1.- (2)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas (VI).

Método general (123):

0,047 moles del correspondiente aldehído, 0,047 moles de ácido hipúrico y 0,054 moles de acetato sódico anhidro en 20 ml de anhídrido acético, se calientan en baño de agua. Al poco tiempo se forma un precipitado. Se sigue calentando durante 1h. más, se deja enfriar la mezcla y una vez fría se tritura con hielo y agua para destruir el exceso de anhídrido acético. Se filtra, y el sólido se lava varias veces con agua fría y por último con una mezcla fría de alcohol y agua al 50%, hasta eliminar el olor a ácido acético. Las oxazolonas se secan al aire y recristalizan de un disolvente apropiado, hasta conseguir las cromatográficamente puras. Todas ellas poseen un R_f del orden de 0,5-0,6 utilizando benceno como eluyente. Los rendimientos oscilan entre el 70-80%.

Siguiendo este método general, se han preparado las oxazolonas que a continuación se detallan:

(2)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona (VI, R=H).

A partir de 5 g de benzaldehído, 9 g de ácido hipúrico, 5 g de acetato sódico anhidro y 20 ml de anhídrido acético, y siguiendo el método general, se obtienen 9 g (80%) de un sólido amarillo que recristaliza de acetato de etilo/etanol, p.f. = 164-5°C; p.f.

bibl.= 164-5°C (124,25). Análisis, tabla I nº 2; UV, tabla XXII nº 2; IR, tabla VIII nº 2; $^1\text{H-RMN}$, tabla XV nº 2.

(2)-4-(4-metoxibencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (VI, R=4-OCH₃).

A partir de 17,5 g de 4-anisaldehído, 22,5 g de ácido hipúrico, 12 g de acetato sódico y 300 ml de anhídrido acético, y siguiendo el método general, se obtienen 28 g (78%) de un sólido amarillo que recrystaliza de acetato de etilo/etanol, p.f.= 157-8°C; p.f. bibl.= 156-8°C (125); 152-4°C (25). Análisis, tabla I nº 4; UV, tabla XXII nº 4; IR, tabla VIII nº 4; $^1\text{H-RMN}$, tabla XV nº 4.

(2)-4-(4-metilbencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (VI, R=4-CH₃).

15 g de 4-tolualdehído, 22,5 g de ácido hipúrico, 12,5 g de acetato sódico y 30 ml de anhídrido acético se tratan como en el método general, con lo que se obtienen 19 g (60%) de un sólido amarillo que recrystaliza de acetato de etilo/etanol. p.f.= 142-4°C; p.f. bibl.= 141-2°C (126); 142-4°C (25). Análisis, tabla I nº 6; UV, tabla XXII nº 6; IR, tabla VIII nº 6; $^1\text{H-RMN}$, tabla XV nº 6.

(2)-4-(4-clorobencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (VI, R=4-Cl).

Según hemos descrito en el método general, se hacen reaccionar 18 g de 4-clorobenzaldehído, 22,5 g de ácido hipúrico, 12 g de acetato sódico y 30 ml de anhídrido acético. Se obtienen 18 g (50%) de un sólido amarillo que recrystaliza de acetona/benceno, p.f.= 192-4°C; p.f. bibl.= 195°C (127); 193-4°C (25). Análisis, tabla I nº 8; UV, tabla XXII nº 8; IR, tabla VIII nº 8; $^1\text{H-RMN}$, tabla XV nº 8.

(2)-4-(4-nitrobencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (VI, R=4-NO₂).

Partiendo de 19,5 g de 4-nitrobenzaldehído, 22,5 g de ácido

hipúrico, 12,5 g de acetato sódico anhidro y 30 ml de anhídrido acético y operando como en el método general, se obtienen 17 g - (45%) de un sólido amarillo que recrystaliza de acetona/dioxano, p.f. = 238-99°C; p.f. bibl. = 238-99°C (25). Análisis, tabla I nº 10; UV, tabla XXII nº 10; IR, tabla VIII nº 10; $^1\text{H-RMN}$, tabla XV nº 10.

(2)-4-(3-metoxibencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (VI, R=3-OCH₃).

Como hemos indicado en el método general, se hace reaccionar 4,4 g de 3-anisaldehído, 5,6 g de ácido hipúrico, 3 g de acetato sódico anhidro y 7,5 ml de anhídrido acético, con lo que se obtienen 5,4 g (60%) de un sólido amarillo que recrystaliza de etanol/acetato de etilo, p.f. = 102-49°C. Análisis, tabla I nº 12; UV, tabla XXII nº 12; IR, tabla VIII nº 12; $^1\text{H-RMN}$, tabla XV nº 12.

(2)-4-(2-metoxibencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (VI, R=2-OCH₃).

A partir de 4,4 g de 2-anisaldehído, 5,6 g de ácido hipúrico, 3 g de acetato sódico anhidro y 7,5 ml de anhídrido acético y trabajando como en el método general, se obtienen 6,3 g (70%) de un sólido amarillo que recrystaliza de etanol/acetato de etilo p.f. = 155-69°C. Análisis, tabla I nº 14; UV, tabla XXII nº 14; IR, tabla VIII nº 14; $^1\text{H-RMN}$, tabla XV nº 14.

(2)-4-(2-clorobencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (VI, R=2-Cl).

Según el método general y partiendo de 6 g de 2-clorobenzaldehído, 7,5 g de ácido hipúrico, 4 g de acetato sódico y 10 ml de anhídrido acético, se obtienen 8 g (70%) de un sólido amarillo - que recrystaliza de acetonitrilo o acetato de etilo, p.f. = 159-60°C. Análisis, tabla I nº 16; UV, tabla XXII nº 16; IR, tabla VIII nº 16; $^1\text{H-RMN}$, tabla XV nº 16.

3.1.2.- (E)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas (VI).

Métodos generales:

Método A (55)

a) Preparación de perclorato de oxazolonio (55):

17,9 g de ácido hipúrico (0,1 mol) se suspenden en 70 ml de anhídrido acético, agitando y enfriando exteriormente con hielo. Se añaden lentamente 14,3 g de ácido perclórico 70% (0,1 mol), de forma que la temperatura no suba por encima de 30°C (mezcla explosiva). Cristaliza un producto blanco. Se adiciona éter para conseguir la mayor cantidad posible de cristales, que se filtran, lavan con éter y secan. El producto es lo suficientemente puro como para ser utilizado en la etapa siguiente. El rendimiento es del 80-90%. Conviene utilizarlo inmediatamente de haberlo obtenido, ya que se hidroliza con mucha facilidad a ácido hipúrico, incluso con la humedad ambiental. Una pequeña cantidad se recrystaliza de acetonitrilo, p.f. = 171-2°C; p.f. bibl. = 171-2°C (55).

b) Preparación de (E)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona (VI).

5,24 g (0,02 moles) de perclorato de oxazolonio y 0,02 moles del correspondiente aldehído, se refluyen en un disolvente apropiado durante 60-120 minutos, según se especifica en cada caso. Por enfriamiento, y a veces espontáneamente durante la reacción, cristaliza preferentemente el hidropereclorato de la (E)-oxazolona, que se filtra y se agita con 100 ml de agua durante 10-15 minutos para liberar la oxazolona correspondiente, que se recrystaliza hasta pureza cromatográfica de un disolvente adecuado. Los rendimientos están comprendidos entre el 20-50%, según los casos. Para todos ellos se observa un R_f del orden de 0,25-0,45, en gel de sílice y benceno como eluyente. En todos los casos, el R_f de cada pareja de isómeros es diferente, siendo el R_f de cada isómero (Z) mayor (0,2-0,35) que el del correspondiente isómero (E).

Método B (11,18,19)

0,5 g de las correspondientes (Z)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas (VI) se suspenden en 10 ml de HBr al 48% y a 0°C la mez

cia de reacción se satura con HBr gaseoso. Se deja estar toda la noche a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo/agua y se lava el sólido con agua hasta que esté libre de HBr. Se recrystaliza de un disolvente apropiado. Por CCF se observa que la isomerización en muchos casos es prácticamente cuantitativa. Los puntos de fusión son idénticos a los de los mismos productos, obtenidos por el método anterior. El rendimiento varía según los casos (40-96%).

Método C (57)

32 g de P_2O_5 se disuelven en 20 ml de H_3PO_4 del 85% ($d^{20}_4=1,7$) calentando a 180°C durante 1 hora. Al ácido polifosfórico así formado se le adicionan 50 mmol del correspondiente aldehído y 8,95 g (50 mmol) de ácido hipúrico. La mezcla se calienta en baño de agua (90-95°C), o bien se abandona a temperatura ambiente durante 90 minutos, según los casos, y a continuación la masa gomosa coloreada obtenida se vierte sobre hielo/agua y se agita bien. El sólido resultante se filtra y lava hasta eliminar la presencia de ácido.

En otros experimentos se utilizó ácido polifosfórico comercial (Fluka, técnico) con resultados idénticos.

En todos los casos en los que se ha llevado a cabo esta reacción se han obtenido mezclas de los dos isómeros, en proporciones E/Z que van del 50/50% al 70/30%.

Siguiendo uno o varios de los métodos arriba descritos, se han preparado las siguientes oxazolonas:

(E)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona (VI, R= H).

Método A

5,24 g de perclorato de oxazolonio, 2,6 g de benzaldehído y 30 ml de acetato de etilo se tratan según el método A). Se obtienen así 2,4 g (40%) de un producto amarillo, que deposita durante la reacción, y que recrystaliza de acetato de etilo/etanol (70/30) p.f.= 147-8°C; p.f. bibl.= 146-8°C (55); 146-7°C (57). Análisis, tabla I nº 1; UV, tabla XXII nº 1; IR, tabla VIII nº 1; 1H -RMN, tabla XV nº 1.

Método B

Partiendo de 0,5 g de (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona en 10 ml de HBr al 48% y actuando como describimos en el método general B), se aísla un sólido amarillo que recrystaliza de acetato de etilo. Se obtienen 0,45 g (90%) de un producto puro, de p.f. = 147-8°C, idéntico bajo criterios analíticos, cromatográficos y espectroscópicos al obtenido por el método anterior.

(E)-4-(4-metoxibencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (VI, R=4-OCH₃).

Método A

Siguiendo el método general A), se tratan 5,24 g de perclorato de oxazonio con 2,72 g de anisaldehído en 30 ml de acetato de etilo. Durante la reacción precipita un sólido amarillo (2,2 g, 40%); p.f. = 150-2°C (de etanol), p.f. bibl. = 132°C (57). Análisis, tabla I nº 3; UV, tabla XXII nº 3; IR, tabla VIII nº 3 y ¹H-RMN, tabla XV nº 3.

Método B

0,5 g de (Z)-4-(4-metoxibencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona se suspenden en 10 ml de HBr al 48% y trabajando según los pormenores indicados en el método general se obtienen 0,48 g (96%) de (VI, R=4-OCH₃); p.f. = 151-2°C. Idéntico producto al obtenido por el método anterior.

Método C

A partir de 6,8 g (50 mmol) de 4-metoxibenzaldehído y 8,95 g (50 mmol) de ácido hipúrico, y tal como se describe en el método general C), con el ácido polifosfórico obtenido a partir de 32 g de P₂O₅, con lo que se obtiene un sólido amarillo de p.f. = 124-134°C. Una CCF proporciona clara evidencia de que se trata de una mezcla E/Z aproximadamente (70/30%). Tras repetidas cristalizaciones de acetato de etilo se llega conseguir el isómero (E) puro, p.f. 151-2°C, idéntico a los obtenidos por los métodos A y B; p.f. bibl. = 132°C (57). Repetidos intentos aumentando las cantidades de ácido polifosfórico, condujeron siempre a los mismos resultados.

(E)-4-(4-metilbencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (VI, R= 4-
-CH₃).

Método A

A partir de 6,5 g de perclorato de oxazolonio, 3 g de 4-tolualdehído y 30 ml de acetato de etilo y a través de las operaciones que se detallan en el método general A), se obtienen 2 g (30%) de un sólido amarillo que recristaliza de etanol, p.f.= 141-20C ; p.f. bibl.= 1170C (57). Análisis, tabla I nº 5; UV, tabla XXII nº 5; IR, tabla VIII nº 5; ¹H-RMN, tabla XV nº 5.

(E)-4-(4-clorobencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (VI, R= 4-
-Cl).

Método A

1,7 g de 4-clorobenzaldehído, 4 g de perclorato de oxazolonio y 15 ml de acetato de etilo se tratan según el método general A). El producto precipita en el medio de reacción y está contaminado por el isómero (Z). Al no conseguir su purificación por recristalización fraccionada, se aisló por CCF preparativa sobre gel de sílice y benceno como eluyente. Se obtuvieron así 0,60 g (20%) de un sólido amarillo de p.f.= 146-70C; p.f. bibl.= 1850C (57). Análisis, tabla I nº 7; UV, tabla XXII nº 7; IR, tabla VIII nº 7; ¹H-RMN, tabla XV nº 7.

Método B

0,30 g de (E)-4-(4-clorobencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona se suspenden en 8 ml de HBr al 48% y se actúa según se ha detallado en el método general B). Se obtiene un sólido amarillo que recristaliza de acetato de etilo. Rendimiento: 0,20 g (67%), p.f.= 145-60C, idéntico al obtenido por el método anterior. Análisis, tabla I nº 7; UV, tabla XXII nº 7; IR, tabla VIII nº 7; ¹H-RMN, tabla XV nº 7.

(E)-4-(4-nitrobencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (VI, R= 4-
-NO₂).

Método A

A partir de 6,24 g de perclorato de oxazolonio, 3,6 g de 4-

-nitrobenzaldehído y 20 ml de acetato de etilo, se obtuvo un producto amarillo que precipita en el medio de reacción y está contaminado por el isómero (Z). La mezcla no se logró separar por recristalización, por lo que se recurrió a la CCF preparativa sobre gel de sílice y eluyendo con benceno. Se extrae con acetato de etilo/benceno (50/50). Se obtuvieron así 0,7 g (10%) de dicho isómero, p.f.= 229-31°C; p.f. bibl.= 245°C (57). Análisis, tabla I nº 9; UV, tabla XXII nº 9; IR, tabla VIII nº 9; ¹H-RMN, tabla XV nº 9.

Método B

0,25 g de (Z)-4-(4-nitrobencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona se suspenden en 8 ml de HBr al 48% y después del tratamiento que se describe en el método general B), se consigue un sólido amarillo que por CCF se ve está acompañado por una ligera impureza del isómero (Z) de partida, el cual se elimina por repetidas recristalizaciones de acetato de etilo. De esta manera se obtienen 0,10 g (40%) de un producto de p.f.= 229°C; p.f. bibl.= 245°C (57).

(E)-4-(3-metoxibencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (VI, R=3-OCH₃).

Método A

Se tratan, según se describe en el método general A), 5,24 g de perclorato de oxazolonio con 2,72 g de 3-anisalaldehído y 30 ml de acetato de etilo. Al cabo de 90 minutos se deja enfriar, - con lo que precipita un sólido amarillo que una vez agitado con - agua se comprueba por CCF que contiene impurezas del correspondiente isómero (Z). Sucesivas recristalizaciones de acetato de etilo - proporcionan 1,67 g (30%) del producto puro, p.f.= 105-6°C. Análisis, tabla I nº 11; UV, tabla XXII nº 11; IR, tabla VIII nº 11; ¹H-RMN, tabla XV nº 11.

(E)-4-(2-metoxibencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (VI, R=2-OCH₃).

Método A

A partir de 5,24 g de perclorato de oxazolonio, 2,72 g de 2-

-anisaldehído y 30 ml de acetato de etilo y según los pormenores que se indican en el método general A), se obtiene un sólido amarillo oscuro que al ser agitado con agua se transforma en una goma amarillenta. Por cristalización de acetato de etilo/etanol - (70/30) se obtienen 1,5 g (30%) de un sólido amarillo de p.f. = 134-52°C; p.f. bibl. = 154°C (57). Análisis, tabla I nº 13; UV, tabla XXII nº 13; IR, tabla VIII nº 13; ^1H -RMN, tabla XV nº 13.

(E)-4-(2-clorobencilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (VI, R = 2-Cl).

Método A

Según el método general A) se tratan durante dos horas a reflujo 12,5 g de perclorato de oxazolonio, 5,31 g de 2-clorobenzaldehído y 40 ml de acetato de etilo. Sólido amarillo, p.f. = 139-40°C (acetato de etilo/etanol - (80/20) -). Rendimiento: 3 g (30%). Análisis, tabla I nº 15; UV, tabla XXII nº 15; IR, tabla VIII nº 15; ^1H -RMN, tabla XV nº 15.

3.1.3.- 4-alquilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas (XVI)

3.1.3.1.- Preparación de 2-fenil-5(4H)-oxazolona (XIX).

Método A

10 g de ácido hipúrico y 65 ml de anhídrido acético se calientan en baño de agua durante 20 minutos, bajo agitación. Se vierte sobre una mezcla de 100 ml de benceno y 100 ml de hielo/agua y se agita durante 30 minutos. La solución bencénica, de color amarillo, se agita con una disolución saturada de NaHCO_3 hasta eliminación total del anhídrido acético, se seca con MgSO_4 y se elimina el benceno, manteniendo la temperatura por debajo de 40°C. Se obtienen 4,5 g (50%) de un producto amarillo que recristaliza de ciclohexano; p.f. = 86°C, p.f. bibl. = 86°C (52).

Método B

30 g de perclorato de oxazolonio se agitan, a temperatura ambiente y en presencia de 100 ml de benceno, con 50 ml de

una disolución saturada de acetato sódico. Enseguida la fase ben-
cénica se colorea de amarillo. Se separa de la fase acuosa por -
decantación y seca con MgSO_4 . A continuación se lleva a sequedad,
manteniendo la temperatura por debajo de 40°C . Se obtienen 11 g
(60%) de un producto amarillo que recristaliza de ciclohexano; -
p.f.= 86°C ; p.f.bibl.= 86°C (52).

Al igual que con el perclorato de oxazolonio, este produc-
to, debido a su inestabilidad, es aconsejable utilizarlo en el -
paso siguiente lo antes posible, una vez obtenido.

3.1.3.2.- Síntesis de (Z)-4-etilidén-2-fenil-5(4H)-oxa- zolonas (XVI) (52).

Se mezclan 4 g de 2-fenil-5(4H)-oxazolona, 1,08 g de a-
cetaldehído y 7,60 g de anhídrido acético, agitando en baño de
hielo durante 1 hora. A continuación se retira el baño de hielo
y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante dos -
días. Al cabo de este tiempo se vierte sobre hielo, obteniéndose
una goma amarilla que, una vez lavada con etanol/agua, se crista-
liza de etanol, obteniéndose 2,3 g (50%) de un sólido amarillo ,
p.f.= $94-5^\circ\text{C}$; p.f. bibl.= $95-6^\circ\text{C}$ (44); 94°C (52); $89-90^\circ\text{C}$ (50) ;
 91°C (65).

3.1.3.3.- Intentos de preparación de (E)-4-etilidén-2- -fenil-5(4H)-oxazolonas (XVI) (55).

6 g de perclorato de oxazolonio (XXVIII), 1,01 g de a-
cetaldehído y 25 ml de acetonitrilo se someten a agitación a tem-
peratura ambiente durante 3 días. Se aísla por filtración un só-
lido amarillento que, una vez lavado con éter pierde su coloración.
Se agita con 30 ml de agua y se recuperan 2 g (48%) de un produc-
to blanco que resultó ser ácido hipúrico. Nuevos intentos de sín-
tesis en anhídrido acético y acetato de etilo también fracasaron.

3.1.4.- 4-bencilidén-2-metil-5(4H)-oxazolonas (XV)

3.1.4.1.- Preparación de acetilglicina (128):

En un erlenmeyer, se colocan 25 g de glicina y 100 ml de H_2O . La mezcla se agita hasta que la glicina se disuelve. Se añaden 71,6 g de anhídrido acético del 95% (67,45 g del 100%) y se continúa la agitación. La mezcla se calienta al reaccionar y algo de acetilglicina precipita; pasados 20 minutos se enfría. El producto blanco formado, una vez filtrado y lavado con agua/hielo se seca a 100-110°C; p.f.= 205°C; p.f.bibl.= 205°C (128). Rendimiento: 35 g (90%).

3.1.4.2.- Síntesis de (Z)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-oxazolona (XV, R= H) (71).

Se refluje durante 1 hora, en baño de vapor, una mezcla de 39 g de benzaldehído, 28 g de acetilglicina, 15 g de acetato sódico y 67 g de anhídrido acético. Se deja enfriar, con lo que cristaliza una masa sólida amarilla que se trata con agua/hielo (100 ml) y se filtra. Se seca al aire y recrystaliza de acetato de etilo. Se obtiene así un sólido amarillo de p.f.= 145°C; p.f. bibl.= 145°C (71).

3.1.4.3.- Intentos de preparación de (E)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-oxazolona (XV, R=H).

Método A (basado en el método de Boyd (55)).

a) Preparación del perclorato de 2-metiloxazonio (basado en el método de Boyd (129))

5,85 g de acetilglicina (0,05 moles) se suspenden en 35 ml de anhídrido acético, agitando y enfriando exteriormente con hielo. Se añaden poco a poco 7,2 g de ácido perclórico 70% (0,05 moles) de forma que la temperatura no suba por encima de 30°C - (mezcla explosiva). La mezcla de reacción se enturbia y se añaden 50 ml de éter para ayudar a la precipitación. Al enfriar cristaliza un producto blanco, que es muy higroscópico, por lo que se le hace reaccionar una vez obtenido.

b) Intentos de preparación de (E)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-oxazolona (XV, R=H)

La mezcla de 5 g de perclorato de 2-metiloxazonio, 2,66 g de benzaldehído y 15 ml de acetonitrilo se somete a reflujo durante 5 horas. Transcurrido este tiempo no se observa cromatográficamente formación del producto deseado, sino que se recupera un producto que resulta ser acetilglicina junto a una masa intratable.

Método B (basado en el método de Rao (57)).

El ácido polifosfórico obtenido a partir de 6,5 g de P_2O_5 , según el método general, se trata con 1,17 g (10 mmol) de acetilglicina y 1,06 g (10 mmol) de benzaldehído y se calienta en baño de agua (90°C) durante 90 minutos. La masa de reacción se enfría y se agita con hielo/agua. Se obtiene un sólido gomoso que cristaliza de acetato de etilo, recuperándose un producto amarillento (0,8 g) de p.f. = 184-189°C. Su espectro 1H -RMN mostró que se trataba de acetilglicina impura.

3.2.- PREPARACION DE 4-ARILIDEN-2-FENIL(METIL)-5(4H)TIAZOLONAS (XVII)

Síntesis del ácido tiobenzoyltioacético (130):

Una disolución de potasa alcohólica, preparada disolviendo en caliente 59,3 g de KOH 85% (0,90 moles) en 400 ml de etanol absoluto, se divide en dos partes iguales, una de las cuales se satura con H_2S a temperatura ambiente (la saturación se completa cuando una corriente pequeña del gas ha pasado a través de la solución durante 2,5-3 horas. La inicial turbidez del líquido generalmente desaparece, y éste permanece incoloro durante el resto del proceso).

Las soluciones recombinadas se colocan en un matraz de tres bocas de un litro, provisto de agitador mecánico, tubo para entrada de N_2 , refrigerante y embudo de llave. El aire se desplaza del aparato pasando una corriente de N_2 a través del líquido agitado y se continúa el paso de N_2 a lo largo de toda la reacción.

La solución se calienta aproximadamente a 45-50°C y 49 g (35 ml, 0,25 moles) de triclorometilbenceno se adicionan gota a gota

ta a través del refrigerante, desde un embudo de llave, a una velocidad tal que mantenga la temperatura de la reacción aproximadamente a 60°C. Esto requiere 1-1,5 horas. La mezcla de reacción se vuelve pronto de un color rojo. Cuando todo el triclorometilbenceno ha sido adicionado, la suspensión roja se refluje suavemente y agitando durante 30 minutos más. Una disolución de 33,1 g (0,35 moles) de ácido cloroacético en 200 ml de H₂O, neutralizada con 29,4 g de NaHCO₃ (0,35 moles) se agrega rápidamente a través del refrigerante, la mezcla agitada se calienta hasta ebullición tan rápidamente como sea posible y se refluje durante 5 minutos.

La suspensión marrón rojiza resultante se vierte sobre 750-1000 g de hielo en un vaso de precipitados de 2 litros, y la solución naranja formada se acidifica lentamente con HCl concentrado hasta pH ≈ 4 (aproximadamente unos 50 ml de HCl) con buena agitación (durante la acidificación debe haber hielo sin fundir para mantener el sistema a 0°C). Se deja reposar 30 minutos a 0°C, se recoge el precipitado cristalino escarlata por filtración y se lava con pequeñas cantidades de H₂O fría.

El producto, secado al aire, se recrystaliza disolviéndolo en cloroformo, seguido de dilución del líquido hirviendo filtrado con éter de petróleo caliente. El producto cristalino, que se separa rápidamente, se filtra a 0°C y se lava con una mezcla de cloroformo y éter de petróleo (1:3); p.f. = 127-8°C; p.f. bibl. = 127-8°C (130). Se obtienen aproximadamente 28 g (57%).

Síntesis de ácido tiohipúrico (77):

Una disolución de 1,06 g (5,0 mmol) de ácido tiobenzoyltioacético en 20 ml de éter se mezcla con otra de 0,40 g (5,3 mmol) de glicina en 10 ml de NaOH 1N y se agita vigorosamente a temperatura ambiente. La decoloración de la fase etérea y la coloración amarillo pálido de la fase acuosa indican el final de la reacción. Esta transcurre en unas 5 horas. La fase acuosa se separa y se acidula a 0°C con HCl concentrado hasta pH=4. Precipita un producto amarillo pálido, que recrystaliza de H₂O; p.f. = 153-4°C; p.f. bibl. = 148-50°C (131). Se obtienen 0,85 g (88%).

3.2.1.- (Z)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolonas (XVII, R=C₆H₅)

Método A (123)

Se tratan 0,78 g (4,0 mmoles) de ácido tiohipúrico, 4,0 mmoles del aldehído correspondiente, 0,40 g de acetato sódico y 1,6 ml de anhídrido acético según el método general de la síntesis de Erlenmeyer para las (Z)-oxazolonas (pág. 117). Cristaliza un sólido amarillo que se vierte sobre hielo/agua para eliminar el exceso de anhídrido acético, se filtra, seca al aire y se recristaliza de un disolvente apropiado hasta pureza cromatográfica. Los rendimientos oscilan alrededor del 70%.

Método B (83)

Se calientan en baño de agua durante 8 horas una mezcla formada por 0,03 moles de la correspondiente oxazolona, 6 g (0,078 moles) de ácido tiolacético y 0,3 ml de trietilamina. Al cabo de este tiempo se deja enfriar, con lo que cristaliza un producto amarillo que se tritura con etanol absoluto, se filtra y recristaliza de un disolvente apropiado. Los rendimientos son del orden del 50%.

Siguiendo uno o ambos métodos antes descritos, se han preparado las siguientes tiazolonas:

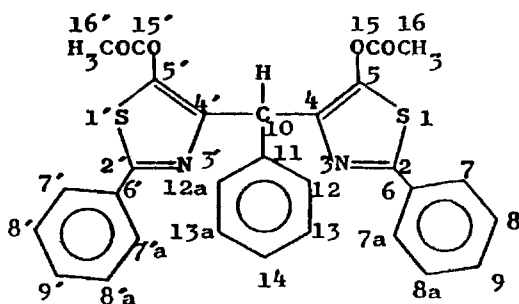
(Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolona (XVII, R=H, R'=C₆H₅)

Método A

Se tratan 0,78 g (4,0 mmoles) de ácido tiohipúrico, 0,42 g (4,0 mmol) de benzaldehído, 0,40 g de acetato sódico y 1,6 ml de anhídrido acético según se describe en el método general A). Se obtiene un sólido amarillo, cuya CCF revela la existencia de una mezcla de dos productos que se separan con dificultad por recristalización fraccionada de acetato de etilo, obteniéndose así 0,70 g (66%) de (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolona pura, como un sólido amarillo de p.f. = 132°C; p.f. bibl. = 130°C (83); 131°C (79); 132-3°C (82). Análisis, tabla II nº 1; IR, tabla IX nº 1; ¹H-RMN, tabla XVI nº 1.

De las aguas madres, por posterior enfriamiento cristaliza un producto (0,60 g, 30%) en forma de cristales grandes y trans-

parentes, de p.f. = 138-99°C cuya estructura más probable, deducida de datos analíticos y espectroscópicos es:



Análisis: Calculado para $C_{29}H_{22}O_4N_2S_2$:

Teórico: C = 66,15%; H = 4,21%; N = 5,30%; S = 12,15%

Hallado: C = 66,04%; H = 4,41%; N = 4,98%; S = 12,22%

IR (KBr):

Absorción cm^{-1}	Asignación
1780 (f)	Tensión C=O
1560 (m)	" C=C y C=N
1170 (f)	" C-O
765 (m)	Monosustitución arom.
740 (m)	" "

1H -RMN (Cl_3CD):

δ (ppm)	Multiplicidad	Asignación
2,04	s	6H (2 CH_3 -CO)
5,99	s	1H ($\equiv C-H$)
7,32	m	11H aromáticos
7,81	m	4H (2 y 6) arom.

^{13}C -RMN (Cl_3CD):

δ (ppm)	Asignación
20,2	C-16 y 16'
45,2	C-10

^{13}C -RMN (Cl_3CD) (continuación):

δ (ppm)	Asignación
126	C-H aromáticos
126,5	1C arom. cuaternario
128,5	C-H aromáticos
133,7	C cuaternario
140	C "
142	C "
159,3	C-2 y 2'
167	C-15 y 15'

EM:

<u>m/e</u>	<u>Int.</u>
77	21
121	100
266	48
484	17
527 ($\text{M}^+ + 1$)	0,15

En un segundo experimento, se hicieron reaccionar 0,78 g (4,0 mmoles) de ácido tiohipúrico, 0,21 g (2,0 mmoles) de benzaldehído, 0,4 g de NaAc y 1,6 ml de Ac_2O , bajo las mismas condiciones. Así se obtuvieron 0,47 g (44%) de la 4-bencilidén-tiazolona, y 1,07 g (51%) del producto de adición de dos moles de tiohipúrico.

Método B

7,5 g (0,03 moles) de la correspondiente oxazolona, 5 g - (0,078 moles) de ácido tiolacético y 0,3 ml de trietilamina se someten al tratamiento indicado en el método general B). Se obtienen 4 g (50%) de un sólido amarillo que recrystaliza de acetato de etilo, p.f. = 131-2°C; p.f. bibl. = 130°C (83). El producto es idéntico al obtenido por el método A). Análisis, tabla II nº 1; IR, tabla IX nº 1; ^1H -RMN, tabla XVI nº 1.

(2)-4-(4-metoxibencilidén)-2-fenil-5(4H)-tiazolona (XVII, R=4-OCH₃, R' = C₆H₅)

Método A

Se tratan, según el método general A) 0,78 g (4 mmoles) de ácido tiohipúrico, 0,54 g (4 mmoles) de 4-metoxibenzaldehído, 0,40 g de acetato sódico y 1,6 ml de anhídrido acético. Se obtienen - 0,75 g (75%) de un sólido amarillo que recrystaliza de acetato de etilo. El producto cromatográficamente puro tiene p.f. = 158-90°C; p.f. bibl. = 158-90°C (79). Análisis, tabla II nº 3; IR, tabla IX nº 3; ¹H-RMN, tabla XVI nº 3.

(2)-4-(4-clorobencilidén)-2-fenil-5(4H)-tiazolona (XVII, R=4-Cl, R' = C₆H₅)

Método A

Según el método general A), y partiendo de 1,56 g (8 mmoles) de ácido tiohipúrico, 1,12 g (8 mmoles) de 4-clorobenzaldehído, - 0,80 g de acetato sódico y 3,2 ml de anhídrido acético, se obtienen 1,7 g (70%) de un sólido amarillo que recrystaliza de acetato de etilo, p.f. = 197-80°C. Análisis, tabla II nº 4; IR, tabla IX nº 4; ¹H-RMN, tabla XVI nº 4.

3.2.2.- (E)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolonas (XVII, R' = C₆H₅)

Métodos generales:

Método A (basado en Boyd para oxazolonas (55):

a) Preparación de perclorato de tiazolonio

19,5 g de ácido tiohipúrico (0,1 mol) se suspenden en 70 ml de anhídrido acético, agitando y enfriando exteriormente con hielo. Se añaden lentamente 14,3 g de ácido perclórico 70% (0,1 - mol), de forma que la temperatura no suba por encima de 30°C (mezcla explosiva). Crystaliza un producto blanco. Se adiciona éter - para conseguir la mayor cantidad posible de cristales, que se filtran, lavan con éter y secan. El producto es lo suficientemente - puro como para ser utilizado en la etapa siguiente. El rendimien-

to es del orden del 95%. Conviene utilizarlo inmediatamente de haberlo obtenido, ya que se hidroliza con mucha facilidad a ácido tiorhipúrico, incluso con la humedad ambiental.

b) Intentos de preparación de (E)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolonas (XVII, R' = C₆H₅)

5,55 g (0,02 moles) de perclorato de tiazolonio y 0,02 moles del correspondiente aldehído se refluyen en un disolvente apropiado durante 60-120 minutos, según se especifica en cada caso. Por enfriamiento, y a veces espontáneamente durante la reacción, cristaliza el hidropereclorato de la tiazolona, que se filtra y se agita con 100 ml de agua durante 10-15 minutos para liberar la tiazolona correspondiente que se recristaliza hasta pureza cromatográfica de un disolvente adecuado. Los rendimientos están comprendidos entre el 20-50% según los casos. En todos los probados, el isómero que se aisló fué siempre el (Z), no encontrándose en las aguas madres indicios de la presencia del isómero (E).

Método B (basado en el correspondiente para oxazolonas (11, 18,19):

0,5 g de las correspondientes (Z)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolonas (XVII, R' = C₆H₅) se suspenden en 10 ml de HBr al 48% y a 0°C la mezcla de reacción se satura con HBr gaseoso. Se deja estar toda la noche a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo/agua y se lava el sólido con agua hasta que esté libre de HBr. Se recristaliza de un disolvente apropiado. La isomerización únicamente tuvo lugar en el caso correspondiente al 4-metoxibenzaldehído, recuperándose en el resto el isómero de partida.

Método C (basado en Rao, para oxazolonas (57)):

32 g de P₂O₅ se disuelven en 20 ml de H₃PO₄ del 85% (d₂₀ = 1,7) calentando a 180°C durante 1 hora. Al ácido polifosfórico así formado se le adiciona 50mmol del correspondiente aldehído y 9,75 g (50 mmol) de ácido tiorhipúrico. La mezcla se calienta en baño de agua (90-5°C) o bien se abandona a temperatura ambiente durante - 90 minutos, según los casos, y a continuación la masa gomosa colo-

reada obtenida se vierte sobre hielo/agua y se agita bien. El sólido resultante se filtra y lava hasta eliminar la presencia de ácido.

En algunos experimentos se utilizó ácido polifosfórico comercial (Fluka, técnico) con resultados idénticos.

En los casos en que se llevó a cabo esta reacción se obtuvo siempre el isómero (Z), en lugar del deseado isómero (E).

Método D (83):

Se calientan en baño de agua durante 8 horas una mezcla formada por 0,03 moles de la correspondiente oxazolona, 6 g (0,078 moles) de ácido tiolacético y 0,3 ml de trietilamina. Al cabo de este tiempo se deja enfriar, con lo que cristaliza un producto amarillo que se tritura con etanol absoluto, se filtra y recristaliza de un disolvente apropiado. Los rendimientos son del orden del 50%, pero del isómero (Z) en lugar del (E).

Siguiendo uno o varios de los métodos arriba descritos, se han preparado las siguientes tiazolonas:

Intentos de preparación de (E)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolona (XVII, R=H, R'=C₆H₅):

Método A

1,36 g de perclorato de tiazolonio, 0,52 g de benzaldehído y 10 ml de acetonitrilo se tratan según el método general A), obteniéndose 0,50 g (40%) de un sólido de p.f. = 132°C (de acetato de etilo). Se identifica, por espectroscopía ¹H-RMN, p.f. y CCF - como (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolona, y no como el isómero (E) deseado.

Método B

0,5 g de la (Z)-tiazolona correspondiente se suspenden en 10 ml de HBr 48% y se tratan según el método general B). Se recuperan 0,45 g (90%) del producto de partida.

Método C

1,81 g (10 mmoles) de ácido tiohipúrico, 1,06 g (10 mmoles)

de benzaldehído se hacen reaccionar en las condiciones que se describen en el método general C) con el ácido polifosfórico obtenido a partir de 6,4 g de P_2O_5 . Se aíslan 2,3 g (87%) de un sólido amarillo, que recrystaliza de acetato de etilo, p.f.= 132°C. El producto obtenido era el isómero (Z), en lugar del (E).

Método D

2,5 g (10 mmoles) de la correspondiente oxazolona, 2 g (26 mmoles) de ácido tiolacético y 0,1 ml de trietilamina se tratan, según el método general D). Se obtiene aproximadamente 1 g (50%) de un sólido amarillo que recrystaliza de acetato de etilo, p.f.= 131°C. Sus ctes. físicas y espectroscópicas son idénticas a las del isómero (Z).

(E)-4-(4-metoxibencilidén)-2-fenil-5(4H)-tiazolona (XVII, R=4-OCH₃, R'=C₆H₅)

Método A

1 g de perclorato de tiazolonio, 0,49 g de 4-metoxibenzaldehído y 5 ml de acetonitrilo se refluyen durante 1 hora y se manipulan tal como se ha pormenorizado en el método general A). Se obtienen 0,53 g (50%) de un producto que recrystaliza de acetato de etilo, p.f.= 158-9°C, idéntico al del correspondiente isómero (Z). Registrado su espectro ¹H-RMN con muestras sin recrystalizar y - recrystalizadas, coinciden exactamente con el del isómero (Z).

Método B

0,5 g de (Z)-4-(4-metoxibencilidén)-2-fenil-5(4H)-tiazolona se suspenden en 10 ml de HBr 48% y se tratan como se indica en el método general B). Se aíslan 0,45 g (90%) de un sólido amarillo que recrystaliza de acetato de etilo, p.f.= 119-20°C. Análisis, tabla II nº 2; IR, tabla IX nº 2; ¹H-RMN, tabla XVI nº 2.

Método C

1 g (5,52 mmoles) de ácido tiohipúrico, y 1,63 g (5,52 mmoles) de 4-metoxibenzaldehído se tratan, según se ha descrito en el método general C), con el ácido polifosfórico obtenido a partir de

4,5 g de P_2O_5 , obteniéndose 1,3 g (85%) de un sólido amarillo que recristaliza de acetato de etilo, p.f.= 158-92C, idéntico al del correspondiente isómero (Z). Registrado su espectro de 1H -RMN coincide exactamente con el de aquél.

Intento de preparación de (E)-4-(4-clorobencilidén)-2-fenil-5(4H)-tiazolona (XVII, R=4-Cl, R'=C₆H₅)

Método B

0,5 g de (Z)-4-(4-clorobencilidén)-2-fenil-5(4H)-tiazolona se suspenden en 15 ml de HBr 48% y se opera según el método general B). Se recuperan 0,45 g (90%) del producto de partida, p.f.=197-82C.

3.2.3.- (Z)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-tiazolona (XVII, R=H; R'=CH₃) (83)

9 g (48 mmoles) de (Z)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-oxazolona, 10 g (0,13 moles) de ácido tiolacético y 0,5 ml de trietilamina se someten a reflujo en baño de agua y durante 2 horas (exceso de tiempo conduce a mezclas con S libre, que resulta engorroso eliminar), y se trata según el método general D) del apartado 3.2.2. Se obtienen 4,40 g (45%) de un sólido amarillo que recristaliza de acetato de etilo, p.f.= 129-302C. Análisis, tabla II nº 5; IR, tabla IX nº 5; 1H -RMN, tabla XVI nº 5.

3.3.- ESPIRODERIVADOS DE CICLOPROPANO (E) Y (Z)

3.3.1.- Estudio de los productos de adición de CH_2N_2 a oxazolonas

Preparación de acetilmetilurea (132):

A una disolución de 59 g (1 mol) de acetamida en 88 g (0,55 moles) de Br_2 , en un erlenmeyer de 4 litros, se agrega gota a gota y agitando una disolución de 40 g (1 mol) de NaOH en 160 ml de agua. La mezcla de reacción resultante se calienta en baño maría hasta que comience la efervescencia (hay que tener cuidado

porque a veces la reacción puede ser violenta y salir proyectada). Se corta la calefacción hasta que la efervescencia haya pasado, - después de lo cual se continúa calentando 2 ó 3 minutos más. La - cristalización del producto, a partir de la disolución amarilla o roja, suele comenzar inmediatamente y se completa enfriando en baño de hielo durante 1 hora. El peso de la acetilmetilurea obtenida por filtración y secado al aire es de, aproximadamente, 50 g - (84%), p.f.= 169-70°C; p.f. bibl.= 169-70°C (132).

Preparación de nitrosometilurea (132):

Una mezcla de 49 g de acetilmetilurea y 50 ml de HCl concentrado se calientan agitando hasta que aparentemente no se disuelva más sólido. Se continúa la calefacción 2 ó 3 minutos, después de lo cual se diluye con un volumen igual de agua y se enfría por debajo de 10°C con un baño de hielo. Se agrega lentamente y - con agitación una solución saturada y fría de 38 g de NaNO_2 en 55 ml de agua. La mezcla se deja en baño de hielo durante varios minutos. Se filtra la nitrosometilurea y se lava con una mezcla de 10 ml de agua helada y 10 ml de éter frío y se seca al aire. Se - obtienen 35 g de un sólido de p.f.= 123-4°C; p.f. bibl.= 123-4°C (132).

Preparación de diazometano (133):

10,3 g de nitrosometilurea se agregan poco a poco sobre 100 ml de éter que forman una capa sobre 30 ml de disolución de - KOH al 40%, fuertemente enfriada. La reacción se efectúa en un matraz erlenmeyer de cuello ancho y en vitrina, alejado de todo tipo de fuego y luz intensa, ya que el diazometano es tóxico y explosivo. Es preciso agitar continuamente y mantener la temperatura por debajo de 8°C. Pasados 5 minutos después de la última adición de nitrosometilurea, la reacción queda terminada y se decanta la solución etérea de color amarillo. La solución acuosa se lava con un poco de éter y toda la disolución etérea se seca con unas lentejas de KOH durante 3 horas. La disolución debe conservarse en sitio fresco y es conveniente utilizarla inmediatamente. Esta solución contiene aproximadamente 2,65 g de diazometano (0,06

moles). Las soluciones bencénicas se obtienen del mismo modo, utilizando benceno en lugar de éter.

Métodos generales de adición de CH_2N_2 a (E) y (Z) 4-bencilidén-(alquilidén)-2-fenil(metil)-5(4H)-oxazolonas.

a) En éter a 0°C

0,020 moles de la correspondiente oxazolona se adicionan poco a poco sobre 120 ml de una disolución etérea de diazometano en exceso (obtenido a partir de 10 g de nitrosometilurea y 30 ml de KOH al 40%, que proporcionan aproximadamente 0,06 moles de diazometano) a 0°C. La mezcla se deja estar durante la noche - también a 0°C. A continuación, una vez destruido el exceso de diazometano con unas gotas de HAc, se elimina a vacío la mayor parte del disolvente a temperatura ambiente, al enfriar cristaliza un sólido blanco que se identifica con el espiroderivado correspondiente; en ocasiones, esta cristalización ocurre espontáneamente, antes incluso, de eliminar el disolvente. En ambos casos, este sólido se lava con éter frío y se recrystaliza de un disolvente apropiado.

En las aguas madres etéreas (de color amarillo) están el resto de los productos formados, que no se separan por recrystalización fraccionada. Para su separación se recurre a la CCP, sembrando aproximadamente 100 mg por placa (ya que el R_f de los productos es muy próximo) y utilizando benceno como eluyente. En muchos casos se tuvo que recurrir a sucesivos desarrollos para poder conseguir separaciones aceptables. Estas fracciones así separadas, en algunos casos estaban lo suficientemente puras como para que por una simple recrystalización se obtuvieran los productos puros cromatográficamente, en otros casos hubo que recurrir a nuevos fraccionamientos en CCP para una purificación óptima.

b) En benceno a 45°C

0,020 moles de la correspondiente oxazolona se disuelven en benceno y a 45°C se adicionan lentamente 120 ml de una disolución bencénica de diazometano en exceso (obtenida a partir de 10 g de nitrosometilurea y 30 ml de KOH al 40%, que proporcionan aproximadamente 0,06 moles de diazometano). Después de la última

adición se deja toda la noche a temperatura ambiente y al día siguiente se opera como en el caso a).

Siguiendo estos métodos se han aislado y estudiado los productos resultantes de la adición de diazometano a las siguientes oxazolonas:

3.3.1.1.- Adición a (E) y (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas (VI, R=H)

Adición a (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona

Método a)

Se parte de 5 g (20 mmoles) de la oxazolona y 60 mmoles de diazometano y se tratan según el método general. Una vez eliminado a vacío parte del éter, cristaliza un sólido casi blanco - que se identifica con el (Z)-espiroderivado correspondiente (VII, R=H). En las aguas madres etéreas se detectan cromatográficamente una serie de 4 ó 5 productos que no se separan por recristalización fraccionada, por lo que se recurre a la CCP según se describe en el método general, así se aíslan las siguientes fracciones, en orden decreciente de R_f :

Fracción 1: Constituida por 0,53 g (10%) de (Z)-4-(1-feniletílidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (IV). Sólido amarillo, p.f.= 103-40C (de etanol); p.f. bibl.= 104,10C (116). Análisis, tabla III nº 1; IR, tabla X nº 1; $^1\text{H-RMN}$, tabla XVII nº 1.

Fracción 2: Constituida por 0,47 g (8%) de (Z)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-bencil-2'-metil-ciclopropano) (XLV) como sólido blanco de p.f.= 70-10C (de etanol). Análisis, tabla V nº 1; IR, tabla XII nº 1; $^1\text{H-RMN}$, tabla XIX nº 1.

Fracción 3: Constituida por 2,64 g (50%) de (Z)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (VII, R=H). Sólido blanco que recristaliza de acetato de etilo/etanol (70/30), p.f.= 141-20C; p.f. bibl.= 142-30C (108); 143-50C (24). Análisis, tabla IV nº 2; IR, tabla XI nº 2; $^1\text{H-RMN}$, tabla XVIII nº 2.

Fracción 4: Constituida por 0,8 g (15%) de (E)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (VII, R=H). Sólido blanco, p.f.= 1120C (de acetato de etilo). Análisis, tabla IV nº

1; IR, tabla XI nº 1; ^1H -RMN, tabla XVIII nº 1.

Método b)

A 5 g (20 mmoles) de la oxazolona disuelta en 10 ml de benceno, se calientan a 45°C y se opera según el método general. Una vez eliminado a vacío parte del benceno, cristalizan 2,75 g (50%) de un sólido blanco que se identifica con el (Z)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (VII, R=H). En las aguas madres etéreas quedan el resto de los productos formados, que se someten a fraccionamientos en CCP según se indica en el método general. Se aíslan así las siguientes fracciones, en orden decreciente de R_f :

Fracción 1: Constituida por 0,58 g (10%) de (Z)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-bencil-2'-metil-ciclopropano) (XLV). Sólido blanco, p.f.= 70-12°C (de etanol). Análisis, tabla V nº 1; IR, tabla XII nº 1; ^1H -RMN, tabla XIX nº 1.

Fracción 2: Constituida en total por 2,75 + 0,42 g (60%) del producto antes aislado por cristalización (VII, R=H), como un sólido blanco que recrystaliza de acetato de etilo/etanol (70/30), p.f.= 141-22°C; p.f. bibl.= 142-32°C (108); 143-52°C (24). Análisis, tabla IV nº 2; IR, tabla XI nº 2; ^1H -RMN, tabla XVIII nº 2.

Fracción 3: Constituida por 0,40 g (8%) de (Z)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-2'-metil-ciclopropano) (XLVI). Sólido blanco que recrystaliza de etanol, p.f.= 98-92°C. Análisis, tabla V nº 3; IR, tabla XII nº 3; ^1H -RMN, tabla XIX nº 3.

Fracción 4: Constituida por 0,8 g (15%) de (E)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (VII, R=H), sólido blanco de p.f.= 112°C (de acetato de etilo). Análisis, tabla IV nº 1; IR, tabla XI nº 1; ^1H -RMN, tabla XVIII nº 1.

Adición a (E)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona

Método a)

3g (12 mmoles) de la oxazolona correspondiente y una disolución etérea de 40 mmoles de diazometano se tratan según el método general. Por concentración del medio de reacción cristaliza un producto blanco, que después de lavado con éter frío se recrystaliza.

taliza de acetato de etilo, p.f.= 112°C y que se identifica con el (E)-espiroderivado correspondiente. En las aguas madres etéreas se detecta cromatográficamente la existencia de cuatro productos - que al no separarse por recristalización fraccionada, se fraccionan en CCP según se expresa en el método general, así se aislan - las siguientes fracciones, en orden decreciente de R_f :

Fracción 1: Constituida por 0,32 g (10%) de (Z)-4-(1-feniletildén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (IV). Sólido amarillo, p.f.= 103-4°C (de etanol); p.f. bibl.= 104,1°C (116). Análisis, tabla III nº 1; IR, tabla X nº 1; $^1\text{H-RMN}$, tabla XVII nº 1.

Fracción 2: Constituida por 0,33g (10%) de (E)-4-(1-feniletildén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (IV): sólido amarillo de p.f.= 110-1°C (de etanol); p.f. bibl.= 110°C (116). Análisis, tabla III nº 2 IR, tabla X nº 2; $^1\text{H-RMN}$, tabla XVII nº 2.

Fracción 3: Constituida por 0,48 g (15%) de (Z)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano)(VII, R=H). Sólido blanco que recristaliza de acetato de etilo, p.f.= 141-2°C; p.f. bibl.= 142-3°C (108); 143-5°C (24). Análisis, tabla IV nº 2; IR, tabla XI nº 2; $^1\text{H-RMN}$, tabla XVIII nº 2.

Fracción 4: Constituida por 1,6 g (50%) de (E)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (VII, R=H) en forma de sólido blanco que recristaliza de acetato de etilo, p.f.=112°C. Análisis, tabla IV nº 1; IR, tabla XI nº 1; $^1\text{H-RMN}$, tabla XVIII nº 1.

Método b)

Se parte de 3 g (12 mmoles) de la correspondiente oxazolona, que tratan según el método general con una disolución bencénica de diazometano (40 mmoles). Al concentrar el medio de reacción cristaliza un producto blanco, cromatográficamente impuro, que por sucesivas recristalizaciones de acetato de etilo proporciona un producto puro de p.f.= 112°C, identificado como el (E)-espiroderivado correspondiente (VII, R=H). Los productos que se encuentran en las aguas madres etéreas no se separan por recristalización fraccionada, teniendo que recurrir a la CCP. Tras sucesivos desarrollos, -

se aíslan las siguientes fracciones, en orden decreciente de R_f :

Fracción 1: Constituida por 0,53 g (15%) de (E)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-bencil-2'-metil-ciclopropano) (XLV). Sólido amarillo claro que recrystaliza de isopropanol, p.f.= 85°C. Análisis, tabla V nº 2; IR, tabla XII nº 2; ^1H -RMN, tabla XIX nº 2.

Fracción 2: Constituida por 0,48 g (15%) de (Z)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (VII, R=H). Sólido blanco, p.f.= 141-2°C (de acetato de etilo); p.f. bibl.= 142-3°C (108). Análisis, tabla IV nº 2; IR, tabla XI nº 2; ^1H -RMN, tabla XVIII nº 2.

Fracción 3: Constituida por 0,27 g (8%) de (Z)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-2'-metil-ciclopropano) (XLVI). Sólido blanco que recrystaliza de etanol, p.f.= 98-9°C. Análisis, tabla V nº 3; IR, tabla XII nº 3; ^1H -RMN, tabla XIX nº 3.

Fracción 4: Constituida por 1,6 g (50%) de (E)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (VII, R=H). Sólido blanco que recrystaliza de acetato de etilo, p.f.= 112°C. Análisis, tabla IV nº 1; IR, tabla XI nº 1; ^1H -RMN, tabla XVIII nº 1.

3.3.1.2.- Adición a (Z)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-oxazolona (XV, R=H)

Método a)

Se parte de 5 g (26 mmoles) de la correspondiente oxazolona que se tratan según el método general con una disolución etérea de diazometano (obtenida a partir de 13 g de nitrosometilurea, que proporciona 0,078 moles de diazometano). Al eliminar parte del disolvente, cristaliza un producto blanco que cromatográficamente es impuro, y que por sucesivas recrystalizaciones de acetato de etilo o isopropanol proporciona (Z)-4-(1-feniletílidén)-2-metil-5(4H)-oxazolona (XLVII). Los productos que se encuentran en las aguas madres etéreas no se aíslan por recrystalización fraccionada, por lo que se somete a CCP, separándose las siguientes fracciones, en orden decreciente de R_f :

Fracción 1: Constituida por 1,61 g (30%) de (Z)-4-(1-feniletidén)-2-metil-5(4H)-oxazolona (XLVII). Sólido blanco, p.f. = 120-120C (acetato de etilo); p.f. bibl. = 1172C (24). Análisis, tabla III nº 3; IR, tabla X nº 3; ¹H-RMN, tabla XVII nº 3.

Fracción 2: Constituida por 1,0 g (20%) de (Z)-[2-metil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (XLVIII) como sólido blanco, que recrystaliza de acetato de etilo y gotas de anhídrido acético para evitar la apertura del anillo de oxazolona; p.f. = 682C. Análisis, tabla V nº 4; IR, tabla XII nº 4; ¹H-RMN, tabla XIX nº 4.

Fracción 3: Constituida por 1,0 g (20%) de (E)-[2-metil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (XLVIII). Sólido blanco que recrystaliza de acetato de etilo con unas gotas de anhídrido acético para evitar la apertura del anillo de oxazolona; p.f. = 92-32C. Análisis, tabla V nº 5; IR, tabla XII nº 5; ¹H-RMN, tabla XIX nº 5.

Método b)

5 g (26 mmoles) de la correspondiente oxazolona se tratan con una disolución bencénica de diazometano (78 mmoles) según el método general. Eliminado a vacío el benceno, el sólido formado se lava con éter frío, y en este medio cristaliza un sólido blanco que se purifica por recrystalizaciones sucesivas de acetato de etilo. Se identifica con la (Z)-4-(1-feniletidén)-2-metil-5(4H)-oxazolona (XLVII). Las aguas madres etéreas se separan por CCP, - aislandose las fracciones siguientes, en orden decreciente de R_f:

Fracción 1: Constituida por 2,0 g (40%) de (Z)-4-(1-feniletidén)-2-metil-5(4H)-oxazolona (XLVII). Sólido blanco, que recrystaliza de acetato de etilo, p.f. = 120-120C; p.f. bibl. = 1172C (24). Análisis, tabla III nº 3; IR, tabla X nº 3; ¹H-RMN, tabla XVII nº 3.

Fracción 2: Constituida por 1,34 g (20%) de (Z)-[2-metil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (XLVIII). Sólido blanco que recrystaliza de acetato de etilo más unas gotas de anhídrido acético para evitar la apertura del anillo de oxazolona; - p.f. = 682C. Análisis, tabla V nº 4; IR, tabla XII nº 4; ¹H-RMN, ta

bla XIX nº 4.

Fracción 3: Constituida por 1,3 g (20%) de [E]-[2-metil-5(4H)oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (XLVIII). Sólido blanco que recrystaliza de acetato de etilo y unas gotas de anhídrido acético para evitar la apertura del anillo de oxazolona, - p.f.= 92-93°C. Análisis, tabla V nº 5; IR, tabla XII nº 5; ¹H-RMN, tabla XIX nº 5.

3.3.1.3.- Adición a (Z)-4-etilidén-2-fenil-5(4H)oxazolona (XVI)

A 3 g (16 mmoles) de la oxazolona de partida, suspendidos en éter, se le agrega a 0°C una disolución etérea de diazometano (42 mmoles). Se mantiene la mezcla a 0°C durante la noche. Se destruye el exceso de diazometano con unas gotas de HAc, y concentra a vacío el medio de reacción, cristalizando un sólido blanco amarillento que, una vez lavado con éter frío, se vió en CCF que era una mezcla de al menos dos productos, utilizando benceno/éter de petróleo (1/1) como eluyentes.

La separación se llevó a cabo en columna seca de 80×4 cm con sílica gel 60 para cromatografía en columna y con el eluyente antes mencionado.

Así se han separado en orden decreciente de R_f los siguientes productos:

Fracción 1: Constituida por 0,86 g (30%) de [2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2',2'-dimetil-ciclopropano) (IL). Sólido blanco que recrystaliza de etanol acuoso, p.f.= 56-7°C. Análisis, tabla V nº 6; IR, tabla XII nº 6; ¹H-RMN, tabla XIX nº 6.

Fracción 2: Muy probablemente constituida por una mezcla de (E) y (Z)-[2-fenil-5(4H)oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-metil-ciclopropano), (racionales indicios por ¹H-RMN).

Fracción 3: Constituida por 0,48 g (20%) de [E]-[2-fenil-5(4H)oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-metil-ciclopropano) (L). Sólido blanco que recrystaliza de etanol acuoso, p.f.= 49-50°C. Análisis, tabla V nº 7; IR, tabla XII nº 7; ¹H-RMN, tabla XIX nº 7.

Idénticos resultados se obtuvieron en benceno a 45°C.

3.3.2.- Síntesis de (Z) y (E)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro- -1'-(2'-aril-ciclopropanos) (VII)

Los rendimientos obtenidos en estos compuestos, en éter a -0°C y benceno a 45°C, muestran que la adición en este último disolvente conduce a los resultados óptimos, mientras que para los correspondientes isómeros (E) es indiferente. Se empleó, pues, benceno a 45°C para los espiroderivados (Z), y éter o benceno para los (E), según el siguiente método general:

A) Isómeros (Z)

4 mmoles del isómero correspondiente de la oxazolona, suspendidos o disueltos en 20 ml de benceno a 45°C, se tratan con una disolución de diazometano (12 mmoles) en 150 ml de benceno. Al día siguiente, se elimina el exceso de diazometano con unas gotas de ácido acético, se elimina a vacío la mayor parte del disolvente, y espontáneamente a veces, o por enfriamiento otras, cristaliza un sólido, generalmente blanco, que se filtra y lava con éter frío. En la mayoría de las ocasiones este sólido es cromatográficamente puro. Cuando no lo es, se purifica por sucesivas recristalizaciones de acetato de etilo o por CCP, como se especifica en cada caso. La seguridad de que cada espiroderivado está libre de su correspondiente isómero se demuestra claramente por CCF con benceno como eluyente, ya que los isómeros (Z) exhiben mayor R_f que sus correspondientes isómeros (E). El R_f de los isómeros (E) está comprendido entre 0,12-0,25 mientras que en los isómeros (Z) es de 0,20-0,48, siendo las diferencias del orden de 0,1 a 0,25. El rendimiento oscila entre el 30-60% según los casos.

B) Isómeros (E)

El procedimiento es el mismo que en el caso de los isómeros (Z), pero por comodidad se sustituye el benceno por éter.

Así, 4 mmoles de la (E)-oxazolona correspondiente se agrega en porciones sobre una disolución de diazometano en éter a 0°C (12 mmoles de diazometano en 150 ml de éter). Se deja estar toda la noche y se destruye el exceso de diazometano con unas gotas de HAc y se trata la disolución como en el caso A).

Siguiendo estos métodos se han obtenido los siguientes pares de espiroderivados:

(2-fenil-5(4H)-oxazolona)-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (VII, R=H)

Isómero (E)

1 g (4mmoles) del isómero (E) de la correspondiente oxazolona se adiciona poco a poco a 0°C sobre una disolución etérea de diazometano (12 mmoles) y se trata según el método general. Se obtienen 0,5 g (50%) de un sólido blanco, p.f.= 112°C (de acetato de etilo). Análisis, tabla IV nº 1; IR, tabla XI nº 1; $^1\text{H-RMN}$, tabla XVIII nº 1.

Isómero (Z)

1 g (4 mmoles) del isómero (Z) de la correspondiente oxazolona suspendido en benceno, se trata a 45°C con una disolución bencénica de diazometano (12 mmoles) y se opera según el método general. Se obtienen 0,60 g (60%) de un sólido blanco que recrystaliza de acetato de etilo, p.f.= 141-2°C; p.f. bibl.= 142-3°C (108), 143-5°C (24). Análisis, tabla IV nº 2; IR, tabla XI nº 2; $^1\text{H-RMN}$, tabla XVIII nº 2.

(2-fenil-4(4H)-oxazolona)-4-espiro-1'-(2'-(4-metoxifenil)-ciclopropano) (VII, R= 4-OCH₃)

Isómero (E)

Partiendo de 1 g (3,6 mmoles) del isómero (E) de la correspondiente oxazolona y siguiendo el método general, se obtienen 0,53 g (50%) de un sólido que recrystaliza de acetato de etilo/etanol (8/2), p.f.= 139-40°C. Análisis, tabla IV nº 3; IR, tabla XI nº 3 y $^1\text{H-RMN}$, tabla XVIII nº 3.

Isómero (Z)

Por tratamiento de 1 g (3,6 mmoles) del isómero (Z) de la correspondiente oxazolona con una disolución bencénica de diazometano según el método general, se obtienen 0,58 g (55%) de un sólido blanco que recrystaliza de acetato de etilo, p.f.= 123-4°C; p.f.

bibl.= 124°C (107), 137-8°C (134) y 126-8°C (24). Análisis, tabla IV nº 4; IR, tabla XI nº 4; ¹H-RMN, tabla XVIII nº 4.

[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-(4-metilfenil)-ciclopropano] (VII, R= 4-CH₃)

Isómero (E)

1 g (3,8 mmoles) del isómero (E) de la correspondiente oxazolona se adiciona sobre una disolución etérea a 0°C de diazometano según se describe en el método general. Se obtiene un sólido blanco que cromatográficamente contiene una ligera impureza del isómero (Z) correspondiente, que no se elimina por sucesivas recristalizaciones. La mezcla se cromatografía sobre gel de sílice en CCP, con benceno como eluyente. De la fracción de menor R_f, extrayendo con acetato de etilo/benceno (2/1) se obtienen 0,40 g (40%) de un sólido blanco de p.f.= 138-9°C. Análisis, tabla IV nº 5; IR, tabla XI nº 5; ¹H-RMN, tabla XVIII nº 5.

Isómero (Z)

1 g (3,8 mmoles) del isómero (Z) de la correspondiente oxazolona se trata según el método general. Se obtienen 0,63 g (60%) de un sólido blanco que recristaliza de acetato de etilo, p.f.= 147-8°C; p.f. bibl.= 152°C (24). Análisis, tabla IV nº 6; IR, tabla XI nº 6; ¹H-RMN, tabla XVIII nº 6.

[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-(4-clorofenil)-ciclopropano] (VII, R= 4-Cl)

Isómero (E)

1 g (3,53 mmoles) del isómero (E) de la correspondiente oxazolona se adiciona sobre una disolución etérea a 0°C de diazometano según se describe en el método general. El producto amarillo obtenido (mezcla del espiroderivado y de metilderivado), se recristaliza de etanol. Se deposita primero una mezcla de metilderivado y espiroderivado, y las aguas madres de esta recristalización proporcionan, por enfriamiento, el espiroderivado puro. Por recrista

lización de acetato de etilo se obtiene el producto analítico, como un sólido blanco de p.f. = 110-12°C, 0,30 g (30%). Análisis, tabla IV nº 7; IR, tabla XI nº 7; ¹H-RMN, tabla XVIII nº 7.

Isómero (Z)

Por tratamiento de 1 g (3,53 mmoles) del isómero (Z) de la correspondiente oxazolona, según el método general, se obtienen 0,45 g (43%) de un sólido blanco que recrystaliza de acetato de etilo, p.f. = 139-40°C; p.f. bibl. = 126°C (107), 143-52°C (24). Análisis, tabla IV nº 8; IR, tabla XI nº 8; ¹H-RMN, tabla XVIII nº 8.

[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-[2'-(4-nitrofenil)-ciclopropano] (VII, R = 4-NO₂)

Isómero (E)

1 g (3,40 mmoles) del isómero (E) de la correspondiente oxazolona se adiciona sobre una disolución etérea a 0°C de diazometano (véase el método general). El producto obtenido, 0,26 g (25%) se recrystaliza de acetato de etilo, p.f. = 183-42°C. Análisis, tabla IV nº 9; IR, tabla XI nº 9; ¹H-RMN, tabla XVIII nº 9.

Isómero (Z)

A 1 g (3,40 mmoles) del isómero (Z) de la correspondiente oxazolona se le trata según describimos en el método general. Se obtienen 0,52 g (50%) de un sólido amarillento que una vez recrystalizado de acetato de etilo se recupera un producto blanco de p.f. = 183-42°C; p.f. bibl. = 178-80°C (24). Análisis, tabla IV nº 10; IR, tabla XI nº 10; ¹H-RMN, tabla XVIII nº 10.

[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-[2'-(2-metoxifenil)-ciclopropano] (VII, R = 2-OCH₃)

Isómero (E)

A partir de 1 g (3,6 mmoles) del isómero (E) de la correspondiente oxazolona y según el tratamiento indicado en el método general, se obtiene un sólido ligeramente amarillento que posee impurezas de los correspondientes espiroderivado (Z) y metilderivado,

pero que, por sucesivas recristalizaciones de acetato de etilo, proporciona 0,42 g (40%) de un sólido blanco, puro cromatográficamente de p.f. = 158-9°C. Análisis, tabla IV nº 13; IR, tabla XI nº 13 y ^1H -RMN, tabla XVIII nº 13.

Isómero (Z)

1 g (3,6 mmoles) del isómero (Z) de la oxazolona correspondiente se somete al tratamiento narrado en el método general. Se obtiene una pasta amarilla con impurezas del correspondiente isómero (E) y del metilderivado de la que, por sucesivas recristalizaciones de acetato de etilo, se obtienen 0,52 g (50%) de un sólido blanco, cromatográficamente puro, de p.f. = 148-9°C. Análisis, tabla IV nº 14; IR, tabla XI nº 14; ^1H -RMN, tabla XVIII nº 14.

[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-(3-metoxifenil)-ciclopropano) (VII, R = 3-OC H_3)

Isómero (E)

1 g (3,6 mmoles) del isómero (E) de la correspondiente oxazolona se trata según se pormenoriza en el método general. Se obtiene un sólido amarillento que arrastra impurezas del correspondiente isómero (Z) y del metilderivado, que se eliminan por sucesivas recristalizaciones de acetato de etilo, obteniéndose así 0,30 g (30%) de un sólido blanco, cromatográficamente puro, de p.f. = 78-80°C. Análisis, tabla IV nº 11; IR, tabla XI nº 11; ^1H -RMN, tabla XVIII nº 11.

Isómero (Z)

1 g (3,6 mmoles) del isómero (Z) de la oxazolona correspondiente, se somete al tratamiento descrito en el método general. Se obtienen así 0,52 g (50%) de un sólido casi blanco que, una vez lavado con éter frío y recristalizado de acetato de etilo, es cromatográficamente puro. P.f. = 131-2°C. Análisis, tabla IV nº 12; IR, tabla XI nº 12; ^1H -RMN, tabla XVIII nº 12.

3.4.- PREPARACION DE 1-BENZAMIDO-CICLOPROPANO CARBOXILATOS DE METILO (LV)

Método general:

1 g del correspondiente espiroderivado se adiciona sobre 10 ml de metanol, en el que previamente se ha disuelto una cantidad catalítica (unos 50 mg) de sodio metálico. Se calienta ligeramente para favorecer la total disolución. Por enfriamiento cristalizan los correspondientes esteres metílicos de los ácidos 1-benzamido-ciclopropano carboxílicos. Se recrystalizan de metanol. Los rendimientos son casi siempre excelentes (85-95%).

Se utilizó la CCF con cloroformo como eluyente para comprobar su pureza cromatográfica, si bien con estos productos no se cumple de una manera general que el R_f de los isómeros (Z) es mayor que el de su correspondiente isómero (E).

Así se han obtenido los siguientes compuestos:

3.4.1.- Preparación de (E) y (Z)-1-benzamido-2-arilciclopropano carboxilatos de metilo (LV, $R=H$, $R'=C_6H_4-R''$)

1-benzamido-2-fenilciclopropano carboxilato de metilo (LV, $R=H$, $R'=C_6H_5$)

Isómero (E)

1 g (3,8 mmoles) del espiroderivado correspondiente (E-VII, $R=H$) se trata según el método general. Se obtiene 1 g (90%) de un sólido blanco de p.f. = 195-6°C (metanol). Análisis, tabla VI nº 1 IR, tabla XIII nº 1; 1H -RMN, tabla XX nº 1.

Isómero (Z)

Partiendo de 1 g (3,8 mmoles) del espiroderivado correspondiente (Z-VII, $R=H$) y operando como se describe en el método general, se obtiene 1 g (90%) de un sólido blanco de p.f. = 164-5°C (metanol). Análisis, tabla VI nº 2; IR, tabla XIII nº 2; 1H -RMN, tabla XX nº 2.

1-benzamido-2-(4-metoxifenil)ciclopropano carboxilato de metilo (LV, R=H, R' = 4-CH₃O-C₆H₄)

Isómero (E)

1 g (3,41 mmoles) del espiroderivado correspondiente (E-VII, R= 4-OCH₃), se somete al tratamiento detallado en el método general. Se obtiene 1,05 g (96%) de un sólido blanco de p.f.= 188-92°C (metanol). Análisis, tabla VI nº 3; IR, tabla XIII nº 3; ¹H-RMN, tabla XX nº 3.

Isómero (Z)

Cuando se parte de 1 g (3,41 mmoles) del espiroderivado correspondiente (Z-VII, R= 4-OCH₃), y trabajando como en el método general, se obtiene 1 g (95%) de un sólido blanco de p.f.= 174-52°C (metanol). Análisis, tabla VI nº 4; IR, tabla XIII nº 4; ¹H-RMN, tabla XX nº 4.

1-benzamido-2-(4-metilfenil)ciclopropano carboxilato de metilo (LV, R=H, R' = 4-CH₃-C₆H₄)

Isómero (E)

1 g (3,6 mmoles) del espiroderivado correspondiente (E-VII, R= 4-CH₃) se trabaja según se indica en el método general. Se obtiene 1 g (90%) de un sólido blanco de p.f.= 219-202°C (metanol). Análisis, tabla VI, nº 5; IR, tabla XIII nº 5; ¹H-RMN, tabla XX - nº 5.

Isómero (Z)

Partiendo de 1 g (3,6 mmoles) del espiroderivado correspondiente (Z-VII, R= 4-CH₃) y siguiendo las indicaciones del método general, se obtiene 1 g (90%) de un producto blanco de p.f.= 151-22°C (metanol). Análisis, tabla VI nº 6; IR, tabla XIII nº 6; ¹H-RMN, tabla XX nº 6.

1-benzamido-2-(4-clorofenil)ciclopropano carboxilato de metilo (LV, R=H, R' = 4-Cl-C₆H₄)

Isómero (E)

El tratamiento de 1 g (3,36 mmoles) del espiroderivado correspondiente (E-VII, R= 4-Cl), como se ha detallado, en el método general, proporciona 0,89 g (80%) de un producto blanco, que recrystaliza de metanol, p.f.= 199-200°C. Análisis, tabla VI nº 7 IR, tabla XIII nº 7; ^1H -RMN, tabla XX nº 7.

Isómero (Z)

De 1 g (3,3 mmoles) del correspondiente espiroderivado (Z-VII, R= 4-Cl), y operando como se indicó en el método general, se obtienen 0,9 g (85%) de un producto blanco que recrystaliza de metanol, p.f.= 165-62°C. Análisis, tabla VI nº 8; IR, tabla XIII nº 8, ^1H -RMN, tabla XX nº 8.

1-benzamido-2-(4-nitrofenil)ciclopropano carboxilato de metilo (LV, R=H, R'= 4-NO₂-C₆H₄)

Isómero (E) (fallido)

1 g (3,25 mmoles) del espiroderivado correspondiente (E-VII, R= 4-NO₂), se trata según se describe en el método general. Se obtienen 0,75 g (70%) de un sólido blanco que se recrystaliza de metanol y que presenta un p.f.= 176-82°C. Cromatográficamente no se puede distinguir del correspondiente isómero (Z). El producto se identifica en base a sus espectros IR y ^1H -RMN con el isómero (Z). Todos los esfuerzos por obtener el isómero (E), bajo condiciones similares, resultaron infructuosos.

Isómero (Z)

Cuando se parte de 1 g (3,25 mmoles) del correspondiente espiroderivado (Z-VII, R= 4-NO₂), y se trabaja según se ha pormenorizado en el método general, se obtienen 0,94 g (85%) de un sólido blanco que recrystaliza de metanol, p.f.= 185-62°C. Análisis, tabla VI nº 9; IR, tabla XIII nº 9; ^1H -RMN, tabla XX nº 9.

1-benzamido-2-(2-metoxifenil)ciclopropano carboxilato de metilo (LV, R=H, R'= 2-OCH₃-C₆H₄)

Isómero (E)

Partiendo de 1 g (3,41 mmoles) del espiroderivado correspondiente (E-VII, $R = 2-CH_3O$) y a través de las operaciones detalladas en el método general, se obtiene 1 g (95%) de un producto blanco que recrystaliza de metanol, p.f. = 198-99°C. Análisis, tabla VI nº 12; IR, tabla XIII nº 12; 1H -RMN, tabla XX nº 12.

Isómero (Z)

1 g (3,41 mmoles) del espiroderivado correspondiente (Z-VII, $R = 2-CH_3O$) se trata según se describe en el método general, obteniéndose 1 g (95%) de un sólido blanco, p.f. = 132-32°C (metanol). Análisis, tabla VI nº 13; IR, tabla XIII nº 13; 1H -RMN, tabla XX nº 13.

1-benzamido-2-(3-metoxifenil)ciclopropano carboxilato de metilo (LV, $R = H$, $R' = 3-CH_3O-C_6H_4$)

Isómero (E)

Se parte de 1 g (3,41 mmoles) del espiroderivado correspondiente (E-VII, $R = 3-CH_3O$), obteniéndose, a través del método operativo general, 1 g (95%) de un sólido blanco, p.f. = 189-90°C - (metanol). Análisis, tabla VI nº 10; IR, tabla XIII nº 10; 1H -RMN, tabla XX nº 10.

Isómero (Z)

Con 1 g (3,41 mmoles) del correspondiente espiroderivado (Z-VII, $R = 3-OCH_3$) y actuando como se detalla en el método general, se obtiene 1 g (95%) de un sólido blanco, p.f. = 153-42°C (metanol). Análisis, tabla VI nº 11; IR, tabla XIII nº 11; 1H -RMN, tabla XX nº 11.

3.4.2.- Preparación de (Z)-1-benzamido-2-metil-2-bencilciclopropano carboxilato de metilo (LV, $R = CH_3$, $R' = CH_2-C_6H_5$)

0,05 g (0,17 mmoles) del espiroderivado correspondiente (Z-XLV) se tratan según el método general. Se obtienen 0,049 g (90%)

de un sólido blanco de p.f. = 139-40°C (metanol). Los datos de su espectro IR (KBr) son los siguientes:

<u>Absorción (cm⁻¹)</u>	<u>Asignación</u>
3270 (m)	Tensión N-H
1728 (f)	" C-O ester
1642 (f)	" C-O amida
1525 (m)	Flexión N-H amida
710 (m)	Monosust. arom.

Los datos de su espectro ¹H-RMN (Cl₃CD) son los siguientes:

<u>δ (ppm)</u>	<u>J (Hz)</u>	<u>Asignación</u>
1,23 (s)		3H (-CH ₃ ciclopropánico)
1,45 (d)	5,8	1H gem. ciclopropano (H ₁)
1,99 (d)	5,8	1H " " (H ₂)
2,92 (d)	14	1H (-CH ₂ bencílico)
3,04 (d)	14	1H (" ")
3,74 (s)		3H (-CH ₃ del grupo ester)
6,80 (s)		1H (-NH del grupo benzamido)
7,2-7,5 (m)		8H arom.
7,64-7,75 (m)		2H arom. (2H orto-)

3.4.3.- Preparación de (E)-1-benzamido-2-metilciclopropano-carboxilato de metilo (LV, R=H, R'=CH₃)

0,05 g (0,25 mmoles) del correspondiente espiroderivado (L) se tratan como se describe en el método general. Se obtienen - 0,049 g (85%) de un sólido blanco de p.f. = 157-80°C (metanol). Los datos de su espectro IR (KBr) son los siguientes:

<u>Absorción (cm⁻¹)</u>	<u>Asignación</u>
3290 (m)	Tensión N-H
1720 (m)	" C-O ester
1645 (f)	" C-O amida
1525 (f)	Flexión N-H amida
725 (m)	Monosust. arom.

Los datos de su espectro ^1H -RMN (Cl_3CD) son los siguientes:

δ (ppm)	J (Hz)	Asignación
1,29 (d)	5,5	3H ($-\text{CH}_3$ ciclopropánico)
1,36-1,76 (m)		3H ciclopropánicos
3,7 (s)		3H ($-\text{CH}_3$ del ester metílico)
6,8 (s)		1H ($-\text{NH}$ del grupo benzamido)
7,3-7,58 (m)		3H aromáticos (meta y para)
7,7-7,84 (m)		2H " (orto)

El espectro no ha podido ser analizado, dada su complicación, más que parcialmente.

3.5.- ESTUDIO DE LOS PRODUCTOS DE ADICION DE DIAZOMETANO A TIAZOLONAS

La preparación de diazometano fué descrita en el apartado 3.3.1 (pág. 137). Los métodos generales a) y b) descritos en ese apartado, son los que se aplican también aquí, sin más que sustituir las oxazolonas por las correspondientes tiazolonas.

3.5.1.- Adición de diazometano a (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolona (XVII, $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_5$)

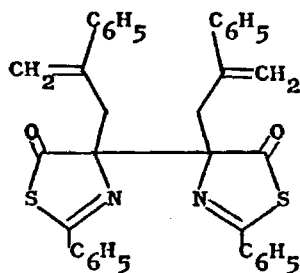
Método a)

5 g (18,8 mmoles) de la correspondiente (Z)-tiazolona se agregan a una disolución etérea de diazometano (57 mmoles) a 0°C , y se opera según se describe en el método general. Eliminado a vacío gran parte del disolvente cristaliza un sólido blanco que, una vez filtrado y lavado con éter frío, tiene pureza cromatográfica y se identifica al de la fracción 2, que cristaliza casi cuantitativamente. 3,2 g (60%).

De las aguas madres, se aislaron las dos fracciones siguientes, en orden decreciente de R_f :

Fracción 1: Constituida por 2,7 g (25%) de 2,2'-difenil-4,4'-di(2-fenil-2-propenil)-4,4'-bi-5(4H)-tiazolona (LVI). Sólido blanco que recrystaliza de acetato de etilo, p.f.= $160-18^\circ\text{C}$ (con des-

composición). La identificación se llevó a cabo por sus datos es
pectroanalíticos. Dada la complejidad de la estructura, la confir
mación se realizó por rayos X, estableciéndose la fórmula de mane
ra definitiva



Análisis para $C_{36}H_{28}N_2O_2S_2$:

Teórico: C=73,97%, H=4,79%, N=4,79%, S=10,96%

Hallado: C=74,05%, H=4,92%, N=5,75%, S=11,22%

Espectro IR (KBr):

<u>Absorción (cm^{-1})</u>	<u>Asignación</u>
1725 (f)	Tensión C-O
1710 (f)	" C-O
1600 (f)	" C=N
770 (m)	Monosust. arom.
690 (m)	" "

Espectro 1H -RMN (Cl_3CD):

<u>δ (ppm)</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Asignación</u>
3,37	Doblete	1H del CH_2 (A) $ J_{AB} = 14Hz$
4,23	"	1H del CH_2 (A) " "
5,18	sing. defor.	1H del CH_2 (B)
5,60	" "	1H del CH_2 (B)
7,13	Singlete	5H aromáticos
7,18	Multiplete	5H "

^{13}C -RMN :

<u>δ (ppm)</u>	<u>Asignación</u>
36,33	$\text{C}_6 + \text{C}_{6'}$
92,55	$\text{C}_4 + \text{C}_{4'}$
118,30	$\text{C}_8 + \text{C}_{8'}$
126,22	C arom.
126,79	C "
127,74	C "
131,33	C "
140,76	C "
142,17	C "
165,17	$\text{C}_2 + \text{C}_{2'}$
208,77	$\text{C}_5 + \text{C}_{5'}$

Espectro de masas:

<u>m/e</u>	<u>Int.</u>
77	24
121	100
169	44
291	48

Fracción 2: Constituida por 3,2 g (60%) de (Z)-[2-fenil-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (LVII). Sólido blanco, p.f. = 125-60°C (de acetato de etilo). Análisis, tabla VII nº 1; IR, tabla XIV nº 1; ^1H -RMN, tabla XXI nº 1.

Método b)

A 5 g (18,8 mmoles) de la correspondiente (Z)-tiazolona, suspendidos en benceno a 45°C, se les adiciona una disolución bencénica de diazometano (57 mmoles) y se opera según el método general. Una vez eliminado el benceno a vacío, queda un residuo gomoso amarillo. Por lavados con éter y refrigeración se obtienen 3 g de un sólido blanco que filtra y lava con éter frío. El producto es cromatográficamente puro, y se identifica con el correspondiente (Z)-espiroderivado, producto también aislado de las aguas madres ,

como fracción 2 (ver después).

Las aguas madres etéreas se someten a CCP, obteniéndose las dos fracciones siguientes, en orden decreciente de R_f :

Fracción 1 : Constituida por 1,6 g (15%) de 2,2'-difenil-4,4'-di(2-fenil-2-propenil)-4,4'-bi-5(4H)-tiazolona (LVI). Sólido blanco que recrystaliza de acetato de etilo, p.f. = 160-18°C (descomponen). Análisis, espectros IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y masas en pág.

Fracción 2 : Constituida por 3,3 g (65%) de (Z)-[2-fenil-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (LVII). Sólido blanco de p.f. = 125-68°C (de acetato de etilo). Análisis, tabla VII nº 1; IR, tabla XIV nº 1; ^1H -RMN, tabla XXI nº 1.

3.5.2.- Adición de diazometano a (Z)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-tiazolona (XVII, R=H, R'=CH₃)

Método a)

5 g (24,6 mmoles) de la correspondiente (Z)-tiazolona se adicionan sobre una disolución etérea de diazometano (73 mmoles) a 0°C y se opera según se describe en el método general. Del medio de reacción cristaliza 1 g (15%) de un producto casi blanco que se filtra y lava con éter frío, identificándose con (4-fenil- Δ^1 -pirazolina)-3-espiro-4'-(2'-metil-dihidrotiazina)-5'-espiro-2'-oxirano (LXI) por espectroscopía de ^1H -RMN en especial. Las aguas madres se someten a CCP, aislándose las siguientes fracciones, en orden decreciente de R_f :

Fracción 1: Constituida por 0,53 g (10%) de (Z)-4-(1-feniletilidén)-2-metil-5(4H)-tiazolona (LVIII). Sólido amarillo que recrystaliza de isopropanol, p.f. = 41-28°C. IR, tabla X nº 4; ^1H -RMN, tabla XVII nº 4.

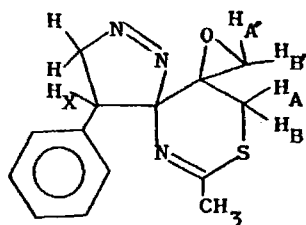
Fracción 2: Constituida por 2,14 g (40%) de (Z)-[2-metil-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (LIX). Sólido blanco que recrystaliza de isopropanol, p.f. = 99-100°C. Análisis, tabla VII nº 2; IR, tabla XIV nº 2; ^1H -RMN, tabla XXI nº 2.

Fracción 3: Constituida por 0,57 g (10%) de (Z)-[2-metil-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-2'-metil-ciclopropano) (LX): sólido

lido amarillo que recrystaliza de isopropanol, p.f.= 78-80°C. Análisis, tabla VII nº 4; IR, tabla XIV nº 4; ^1H -RMN, tabla XXI - nº 4.

Fracción 4: Constituida por 1 g (20%) de (E)-[2-metil-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (LIX). Sólido blanco que recrystaliza de isopropanol, p.f.= 50-19°C. Análisis, tabla VII nº 3; IR, tabla XIV nº 3; ^1H -RMN, tabla XXI nº 3.

Fracción 5: Constituida por 1 g (15%) de (4-fenil- Δ^1 -pirazolina)-3-espiro-4'-(2'-metil-dihidrotiazina)-5'-espiro-2~-oxirano (LXI). Sólido blanco amarillento que no se puede recrystalizar - porque descompone; igualmente ocurre cuando se intenta determinar su punto de fusión. A la vista de sus espectros IR y ^1H -RMN se propone la siguiente estructura:



Espectro IR (KBr):

<u>Absorción cm^{-1}</u>	<u>Asignación</u>
2080 (f)	Tensión -N=N-C=
1634 (f)	" C=N
710 (m)	Monosust. arom.

Espectro ^1H -RMN (Cl_3CD):

<u>δ (ppm)</u>	<u>Multipl. de</u>	<u>J (Hz)</u>	<u>Asignación</u>
1,92	singlete		3H ($-\text{CH}_3$)
2,38	doblete	$ J_{AB} = 12$	1H (H_A)
2,8	"	$ J_{AB'} = 5$	1H ($\text{H}_{A'}$)
3,22	triplete		1H (H_X)
3,48	dobl. de do.	$ J_{AB} = 12$	1H (H_B)

Espectro ^1H -RMN (Cl_3CD):

δ (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)	Asignación
3,48	dob. de dob.	$ J_{\text{BF}} =1,8$	1H (H_B)
3,70	" " "	$ J_{\text{AF}} =5$	1H (H_B)
		$ J_{\text{BF}} =1,8$	" "
4,82	octete		2H ($-\text{CH}_2$)
7,12	multiplete		5H arom.

Método b)

A 5 g (24,6 mmoles) de la correspondiente (Z)-tiazolona, suspendidos en benceno a 45°C , se les adiciona poco a poco una disolución bencénica de diazometano (73 mmoles), operando según se detalló en el método general. Después de eliminar a vacío el benceno y lavar con éter frío; en medio etéreo cristaliza un sólido blanco que se filtra y lava con éter; se identifica con el correspondiente (Z)-espiroderivado, 2,40 g (45%). Las aguas madres se someten a CCP, aislándose las siguientes fracciones, en orden decreciente de R_f :

Fracción 1: Constituida por 0,8 g (15%) de (Z)-4-(1-feniletilidén)-2-metil-5(4H)-tiazolona (LVIII). Sólido amarillo que recrystaliza de isopropanol, p.f. = $41-2^\circ\text{C}$. IR, tabla X nº 4; ^1H -RMN, tabla XVII nº 4.

Fracción 2: Constituida por 2,4 g (45%) de un sólido blanco que se identifica como (Z)-[2-metil-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (LIX). Recrystalizado de isopropanol, tiene un p.f. = $99-100^\circ\text{C}$. Análisis, tabla VII nº 2; IR, tabla XIV nº 2; y ^1H -RMN, tabla XXI nº 2.

Fracción 3: Constituida por 0,57 g (10%) de (Z)-[2-metil-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-2'-metil-ciclopropano) (LX). Sólido amarillo que recrystaliza de isopropanol o etanol, p.f. = $78-80^\circ\text{C}$. Análisis, tabla VII nº 4; IR, tabla XIV nº 4; ^1H -RMN, tabla XXI nº 4.

Fracción 4: Constituida por 1 g (20%) de (E)-[2-metil-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (LIX). Sólido blanco que recrystaliza de isopropanol, p.f. = $50-1^\circ\text{C}$. Análisis, tabla

VII nº 3; IR, tabla XIV nº 3; ^1H -RMN, tabla XXI nº 3.

3.6.- HIDROLISIS DE (E) Y (Z)-[2-FENIL-5(4H)-OXAZOLONA]-4-ESPIRO-1'-(2'-FENIL-CICLOPROPANO)

3.6.1.- Hidrólisis alcalina. Método general.

8 g (30 mmoles) de [2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (VII) se adicionan sobre una disolución de - NaOH alcohólica al 5% (27 g de NaOH en 500 ml de etanol), y se re fluye durante 1 hora. Al cabo de este tiempo se elimina el etanol a vacío, con lo que queda un residuo blanco que se disuelve en agua fría y se acidula con ácido clorhídrico diluido. El producto blanco que cristaliza se filtra y recristaliza de etanol-agua. Se identifica por las técnicas usuales como ácido 1-benzamido-2-fenilciclopropano carboxílico (LXII). El rendimiento es de alrededor del 80%.

De este modo se ha realizado la hidrólisis del par de isóme ros (E) y (Z).

A) Hidrólisis alcalina del isómero (E)

0,8 g (3 mmoles) del espiroderivado (E-VII) se adicionan sobre una disolución de 50 ml de NaOH en etanol al 5% y se opera como hemos indicado en el método general. Se obtienen 0,57 g (70%) de un producto blanco, cromatográficamente puro, de p.f. = 188-92C (etanol-agua) que se identifica con el correspondiente ácido E-1-benzamido-2-fenilciclopropanocarboxílico (LXII).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$:

Teórico : C= 72,58% ; H= 5,37% ; N= 4,97%

Hallado : C= 72,65% ; H= 5,50% ; N= 5,07%

IR (KBr):

<u>Absorción cm^{-1}</u>	<u>Asignación</u>
3300-3380 (ancha)	Tensión O-H y N-H
1700 (f)	" CO ácido
1640 (f)	" CO amida
1540 (f)	Flexión N-H amida

IR (KBr) continuación:

<u>Absorción cm^{-1}</u>	<u>Asignación</u>
790 (m)	Monosut. arom.
740 (m)	" "

 ^1H -RMN (CD_3)₂ SO :

<u>δ (ppm)</u>	<u>Multiplidad</u>	<u>Asignación</u>
1,48	Cuartete	1H geminal ciclopropano
2,15	"	1H " "
2,92	Triplete	1H ciclopropano
7,25-7,65	Multiplete	8H arom. + 1H (-NH-)
8,0	"	2H " (-orto)
9,3	Singlete	1H (-COOH)

B) Hidrólisis alcalina del isómero (Z)

8 g (30 mmoles) del espiroderivado (Z-VII) se adicionan sobre una disolución de 500 ml de NaOH 5% en etanol y se opera según se indicó en el método general. Así se obtienen 7 g (90%) del correspondiente ácido (Z)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropanocarboxílico (LXII), de p.f. = 241-242°C (etanol-agua); p.f. bibl. = 240-242°C - (24); 242°C (107).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$:

Teórico: C = 72,58% ; H = 5,37% ; N = 4,97%

Hallado: C = 72,67% ; H = 5,46% ; N = 5,05%

IR (KBr):

<u>Absorción cm^{-1}</u>	<u>Asignación</u>
3200-3300 (ancha)	Tensión O-H y N-H
1690 (f)	" CO ácido
1640 (f)	" CO amida
1535 (f)	Flexión N-H amida
775 (m)	Monosust. arom.
710 (f)	" "

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3) $_2\text{SO}$:

δ (ppm)	Multiplicidad	Asignación
1,82	Dobl. deform.	2H geminales ciclopropano
3,10	Triplete	1H ciclopropano
7,28-7,8	Multiplete	8H arom. + 1H (-NH-)
8,73	Singlete	1H (-COOH)

3.6.2.- Hidrólisis ácidas de (E) y (Z) [2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano).

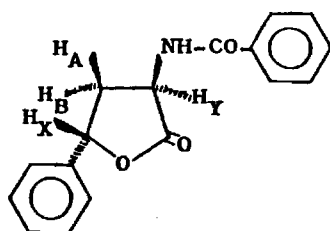
3.6.2.1.- Hidrólisis con HAc-HCl (1/1). Método general.

1 g (4 mmoles) del correspondiente espiroderivado (VII) se adiciona sobre una mezcla de 15 ml de HAc y 15 ml de HCl 12N y se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se diluye con H_2O , con lo que precipita un producto pastoso blanco, que se extrae con benceno. La solución bencénica se extrae con una disolución de NaOH 2N y se lava con H_2O hasta neutralidad. Se seca con Na_2SO_4 y evapora a sequedad, con lo que se obtienen 0,40 g (40%) de un sólido blanco, que por CCF, con cloroformo como eluyente se observa, tras seis desarrollos, que se trata de una mezcla de dos productos de muy próximo R_f . Ante la imposibilidad de separarlos por cristalización fraccionada, se recurrió a la CCP utilizando cloroformo como eluyente.

Después de seis desarrollos, se separan dos fracciones puras, que se extraen con acetato de etilo y recrystalizan de etanol. Así se obtienen los dos isómeros de 3-benzamido-5-fenil-tetrahidrofuran-2-ona (LXV).

A) Hidrólisis con HAc-HCl (1/1) del isómero (E)

1 g (4 mmoles) del espiroderivado (E-VII) se trata con una mezcla de 15 ml de HAc y 15 ml de HCl 12N operando según la descripción realizada en el método general, obteniéndose dos productos. Al de mayor R_f se llega con un rendimiento del 15% (0,16 g); p.f. = 171°C (etanol). Se caracteriza como trans-3-benzamido-5-fenil-tetrahidrofuran-2-ona:



Análisis: Calculado para $C_{17}H_{15}NO_3$:

Teórico: C= 72,58% ; H= 5,37% ; N= 4,97%

Hallado: C= 72,72% ; H= 5,60% ; N= 5,12%

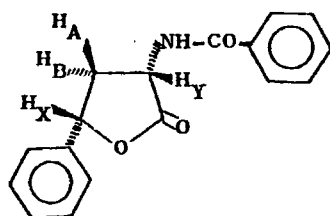
IR (KBr):

<u>Absorción cm^{-1}</u>	<u>Asignación</u>
3340 (m)	Tensión N-H
1780 (f)	" CO lactona
1645 (f)	" CO amida
1548 (f)	Flexión N-H amida
760 (d)	Monosust. arom.
720 (m)	" "

1H -RMN (Cl_3CD) (optimizado, error RMS=0,05):

<u>δ (ppm)</u>	<u>Asignación</u>	<u>J (Hz)</u>
2,74 (m)	H_A	$J_{A,B} = -12,9$
2,95 (m)	H_B	$J_{A,Y} = 10,2$
4,74 (m)	H_Y	$J_{A,X} = 8,7$
5,80 (m)	H_X	$J_{B,Y} = 9,1$
6,95 (d)	H(-NH)	$J_{B,X} = 2,5$
7,2-7,5(m)	8H arom.	$J_{Y,NH} = 6,0$
7,73 (m)	2H "	$J_{X,NH} = -0,3$

El producto de menor R_f (cis-3-benzamido-5-fenil-tetrahydrofuran-2-ona) se obtiene con un rendimiento del 25% (0,27 g), p.f.= 176-72°C (etanol). Le asignamos la siguiente estructura:



Análisis: Calculado para $C_{17}H_{15}NO_3$:

Teórico: C= 72,58%; H= 5,37%; N= 4,97%

Hallado: C= 72,85%; H= 5,66%; N= 4,99%

IR (KBr):

<u>Absorción cm^{-1}</u>	<u>Asignación</u>
3380 (f)	Tensión N-H
1760 (f)	" CO lactona
1660 (f)	" CO amida
1535 (f)	Flexión N-H amida
770 (f)	Monosust. arom.
720 (f)	" "

1H -RMN (Cl_3CD) (optimizado, error RMS=0,03)

<u>δ (ppm)</u>	<u>Asignación</u>	<u>J (Hz)</u>
2,29 (m)	H_A	$J_{A,B} = -12,45$
3,23 (m)	H_B	$J_{A,Y} = 12,2$
5,02 (m)	H_Y	$J_{A,X} = 11,2$
5,46 (m)	H_X	$J_{B,Y} = 8,11$
7,08 (d)	H (-NH)	$J_{B,X} = 5,30$
7,28-7,40 (m)	8H arom.	$J_{Y,NH} = 6,26$
7,74 (m)	2H "	

B) Hidrólisis con HAc-HCl (1/1) del isómero (Z)

1 g (4 mmoles) del espiroderivado (Z-VII) se hace reaccionar con una mezcla de 15 ml de HAc y 15 ml de HCl 12N según se pormenoriza en el método general. Se obtienen dos productos idénticos a los descritos en el anterior apartado A) pág. 164.

3.6.2.2.- Etanolisis con etanol-clorhídrico seco. Método general.

A 1 g (4 mmoles) del correspondiente espiroderivado (VII) se le adicionan 50 ml de etanol-clorhídrico seco - (20%) y se deja agitando durante 12-14 horas a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo se lleva a sequedad, con lo cual queda un sirupo o sólido, según el caso, que se lava con éter y recristaliza de etanol-agua, obteniéndose un sólo producto o varios según el caso. A partir de este punto se especificará en cada caso particularmente.

A) Etanolisis con etanol-clorhídrico seco del isómero (Z)

1 g (4 mmoles) del espiroderivado (Z-VII) se trata con 50 ml de etanol-clorhídrico seco (20%) según se describe en el método general, obteniéndose un sirupo que se lava con éter y recristaliza de etanol-agua (9/1). Cristalizan 0,40 g (35%) de un producto blanco de p.f. = 166-7°C, cuyas características coinciden con las del ester etílico del ácido (Z)-1-benzamido-2-fenilciclopropanocarboxílico (LXVI), p.f. bibl. = 166-8°C (24).

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{19}NO_3$

Teórico: C = 73,76%; H = 6,19%; N = 4,52%

Hallado: C = 73,78%; H = 6,25%; N = 4,53%

IR (KBr):

<u>Absorción cm^{-1}</u>	<u>Asignación</u>
3340 (m)	Tensión N-H
1735 (f)	" CO ester
1645 (f)	" CO amida
1530 (f)	Flexión N-H
780 (d)	Monosust. arom.

IR (KBr) (continuación):

<u>Absorción</u>	<u>Asignación</u>
730 (m)	Monosust. arom.

¹H-RMN (Cl₃CD):

<u>δ (ppm)</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Asignación</u>
1,25	Triplete J=6Hz	3H (-CH ₃)
1,84	Cuadruplete	1H geminal ciclopropano
2,30	"	1H " "
3,00	"	1H ciclopropano
4,18	"	2H (-CH ₂)
5,92	Singlete	1H (-NH-)
7,1-7,44	Multiplete	10H arom.

B) Etanolisis con etanol-clorhídrico seco del isómero (E)

1 g (4mmoles) del espiroderivado (E-VII) se somete a reacción con 50 ml de etanol-clorhídrico seco (20%), tal como se indicó en el método general, obteniéndose un sólido que se lava con éter, y que no es puro cromatográficamente. La recristalización de etanol-agua (9/1) proporciona, al cabo de varios días, un producto blanco que recristaliza de etanol absoluto. El compuesto es cromatográficamente puro; 0,1 g (10%) de p.f. = 170-19°C que coincide con el p.f. del isómero trans- de 3-benzamido-5-fenil-tetrahidrofuran-2-ona, trans-(LXV) antes obtenido (apartado 3.6.2.1.) pág. 164, lo cual se confirmó por espectroscopía de ¹H-RMN.

Datos analíticos y espectrales son idénticos a los expresados en la pág. 165.

Las aguas madres recuperadas se sometieron a una CCP, y después de dos desarrollos sucesivos en cloroformo se separaron cuatro fracciones que, ordenadas en orden decreciente de R_f son:

Fracción 1: Constituida por (2)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropano-carboxilato de etilo (LXVI) que fué identificado por su p.f. = 166-72°C, p.f. bibl. = 166-82°C (24) y por ¹H-RMN, debido a la escasez de producto formado. Sus datos espectroscópicos -

coinciden con los del producto descrito en el apartado 3.6.2.2. A) pág 167.

Fracción 2: Constituida por (E)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropano-carboxilato de etilo (LXVI), identificado exclusivamente por su espectro de ^1H -RMN (Cl_3CD) debido a la escasa cantidad que conseguimos aislar. Los datos se detallan a continuación:

δ (ppm)	Multiplicidad	Asignación
0,78	Triplete	3H ($-\text{CH}_3$)
1,74	Cuadruplete	1H geminal ciclopropano
2,32	"	1H " "
2,98	Triplete	1H ciclopropano
3,82	Cuadruplete	2H ($-\text{CH}_2-$)
7,06	Singlete	1H ($-\text{NH}-$)
7,2-7,54	Multiplete	8H arom.
7,8-7,96	"	2H " (-orto)

Fracción 3: Constituida por 0,1 g (10%) de un sólido blanco de p.f. = 170-19°C (etanol) que coincide con el del isómero trans-de 3-benzamido-5-fenil-tetrahidrofuran-2-ona (trans-LXV) obtenido por recristalización, cuyos datos analíticos se dan en el apartado 3.6.2.1. A) pág. 164.

Fracción 4: Constituida por 0,1 g (10%) de un sólido blanco de p.f. = 176-79°C (etanol) que coincide con el p.f. del isómero cis-de 3-benzamido-5-fenil-tetrahidrofuran-2-ona (cis-LXV), quedando identificado totalmente por su espectro de ^1H -RMN. Sus datos analíticos se recogen en el apartado 3.6.2.1.A) pág. 164.

3.7.- OTROS ENSAYOS DE RUPTURA DEL ENLACE AMIDICO

3.7.1.- Intentos de reacción con Na_2O_2 . Método general (basado en (37)).

1 g (3,4 mmoles) de 1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxilato de metilo (LV, $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_5$) se suspendió en 10 ml de H_2O y la mezcla se calienta en baño de agua a unos 80-90°C. A continuación se adicionan en porciones 0,53 g (6,8 mmoles) de Na_2O_2 y se

deja reaccionar con agitación durante 6 h. Como el producto de partida no es muy soluble en agua, se añaden unas gotas de metanol - para ayudar a su total disolución y así facilitar la reacción. Al cabo de este tiempo se enfría a 0°C y la mezcla de reacción se acidula cuidadosamente con HCl concentrado, obteniéndose así el ácido 1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxílico correspondiente (LXII) (90%).

En la solución acuosa aislada en la acidificación no se detectó la presencia del aminoácido deseado.

A) Reacción de Na_2O_2 con el isómero (E)

Partiendo de 1 g (3,4 mmoles) de (E)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxilato de metilo (LV, R=H, R'=C₆H₅) y trabajando como hemos descrito en el método general, se obtienen 0,86 g (90%) de un sólido blanco, p.f.= 188-9°C (metanol) identificado (¹H-RMN e IR) como ácido (E)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxílico. Sus datos analíticos y espectroscópicos coinciden con los dados en el apartado 3.6.1.A) pág. 162.

B) Reacción de Na_2O_2 con el isómero (Z)

1 g (3,4 mmoles) de (Z)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxilato de metilo (LV, R=H, R'=C₆H₅) se trata según indicamos en el método general, obteniéndose 0,87 g (90%) de un sólido blanco, p.f.= 241-2°C (metanol), identificado (¹H-RMN e IR) como el ácido (Z)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxílico (LXII). Sus datos analíticos y espectroscópicos son idénticos a los recogidos en el apartado 3.6.1.B) pág. 163.

3.7.2.- Reacción con $\text{F}_4\text{B}^- + \text{OEt}_3$ (basado en una reacción de Muxfeldt (35)).

1,16 g (8 mmoles) de $\text{F}_4\text{B}^- + \text{OEt}_3$ se adicionan, bajo nitrógeno y con agitación, sobre una solución de 1 g (3,5 mmoles) de (Z)-1-benzamido-2-fenilciclopropano carboxilato de metilo (LV, R=H, R'=C₆H₅) en 15 ml de Cl₂CH₂ seco. Se mantiene la agitación durante 15 horas, se diluye con 50 ml de cloruro de metileno y vierte

sobre una disolución helada de 0,6 g de H_2CO_3 en 25 ml de agua. Se agita durante dos minutos y la fase orgánica se separa, lava con agua helada (25 ml), seca (Na_2SO_4) y evapora a vacío. El residuo - cristaliza en forma de agujas y pesa 0,95 g. Se identifica con el producto de partida.

Un intento realizado operando de la misma manera, pero llevando a cabo la reacción a ebullición y durante 50 horas, también condujo a la recuperación, prácticamente cuantitativa, del producto de partida.

3.7.3.- Reacción de Hidruro sódico-Sulfuro de Carbono con 1-benzamido-2-fenilciclopropano carboxilato de metilo (36).

A) Reacción de NaH-CS_2 con el isómero (Z)

2 g (6,8 mmoles) de (Z)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropano-carboxilato de metilo ($\text{LV}, \text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_5$) se suspenden en una mezcla de 40 ml de benceno anhidro y 0,34 g (6,8 mmoles) de NaH (suspensión del 50% en parafina). La mezcla, bajo agitación, se refluxa durante 6 horas en condiciones totalmente anhidras. Se forma una suspensión homogénea blanca, que se enfría a 0°C . A continuación se adicionan lentamente y con agitación 0,80 g (10,5 mmoles) de CS_2 . Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se colorea, y al final la disolución bencénica es de color burdeos. Queda todavía un residuo sólido que no desaparece con 24 horas más de agitación. Se filtra y elimina el disolvente a vacío. El sólido rojizo residual está constituido principalmente por el isotiocianato (Z-LXXII), como se deduce de su espectro IR. Este residuo rojizo se agita a temperatura ambiente durante 3 días con 20 ml de una disolución de KOH (10%). Al cabo de este tiempo se acidula cuidadosamente a 0°C (HCl concentrado), precipitando un sólido casi amarillo, se filtra, y la solución acuosa se agita en frío con C activo y se filtra, obteniéndose así una disolución acuosa incolora y transparente. Se elimina el agua a vacío, arrastrando sus últimos restos por adiciones y eliminaciones sucesivas de benceno, con lo que se obtiene un sólido

lido blanco que consiste en una mezcla de KCl y del hidrocloreuro del aminoácido (Z-LXXIII). La mezcla se extrae con etanol absoluto caliente (2x20 ml) para disolver el hidrocloreuro del aminoácido. La solución etanólica se lleva a sequedad, quedando un residuo blanco que se recristaliza de etanol al que se adicionan unas gotas de etanol-clorhídrico. Se obtienen 150 mg (11%) de (Z-LXXIII) de p.f. = 209°C; p.f. bibl. = 207°C (29). El producto es idéntico, bajo criterios espectroscópicos, a una muestra del hidrocloreuro - del ácido 1-amino-2-fenil-ciclopropano carboxílico, obtenido con anterioridad por un método diferente (29).

La asignación de configuración (Z) a este aminoácido se llevó a cabo a través de un derivado (éster metílico benzoilado), comparando su espectro de ^1H -RMN en Cl_3CD y piridina con los de una muestra auténtica de (Z)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxilato de metilo (LV, R=H, R'=C₆H₅) anteriormente preparado por nosotros (ver apartado 3.4.1. pág. 151). Los datos espectrales de - (LXXIII) se detallan a continuación:

IR (KBr):

<u>Absorción cm⁻¹</u>	<u>Asignación</u>
2500-3200 (ancha)	Tensión O-H y N-H
2630 (d) } 2560 (d) } 2480 (d) }	Sobretonos y combinaciones debidas a -NH ₃ ⁺ .
1730 (f)	Tensión C=O ácido
1580 (m)	Flexión N-H
1495 (m)	" "
710 (f)	Monosut. arom.

^1H -RMN (D₂O):

<u>δ (ppm)</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>J (Hz)</u>	<u>Asignación</u>
2,0	m	J _{AB} = -7 J _{AX} = 9,5 J _{BX} = 9,5	2H geminales ciclopropano. <u>AB</u> de un sistema ABX.
3,29	t	J _{AX} = 9,5 J _{BX} = 9,5	1H ciclopropano. Parte <u>X</u> de un sistema ABX.

^1H -RMN (D_2O): (continuación)

<u>δ (ppm)</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>J (Hz)</u>	<u>Asignación</u>
7,45	s		5H arom.

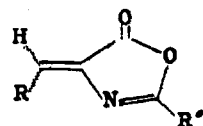
B) Reacción de NaH-CS_2 con el isómero (E)

1 g (3,4 mmoles) de (E)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxilato de metilo (LV, $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_5$) se suspenden en una mezcla de 15 ml de dioxano anhidro y 0,17 g (3,4 mmoles) de NaH (suspensión del 50% en parafina). La mezcla, bajo agitación, se refluxe durante 3 horas en condiciones totalmente anhidras. Se forma una suspensión homogénea amarillenta, sobre la cual a temperatura ambiente se adicionan lentamente y con agitación 0,41 g (5,3 mmoles) de CS_2 . A continuación, la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 5 días, al cabo de los cuales presenta una coloración rojiza, detectándose en su espectro IR la presencia de una pequeña banda hacia 2080 cm^{-1} (posible isotiocianato) que no se incrementó por tratamiento más prolongado. Transcurrido este tiempo, queda todavía un residuo sólido, que se filtra y la disolución se lleva a sequedad a vacío, el residuo resultante se agita a temperatura ambiente durante tres días con 20 ml de una disolución de KOH (10%) y se opera como se indica en el apartado 3.7.3 A) pág 171, no observándose, la presencia, ni aun tan siquiera -minoritaria, del correspondiente hidrocloreuro del aminoácido.

El residuo sólido filtrado fué identificado como ácido (E)-1-benzamido-2-fenil-ciclopropano carboxílico.

Repetidos intentos utilizando otros disolventes (benceno, -benceno-dimetilacetamida, etc,) fueron igualmente infructuosos.

TABLA I
Datos analíticos de 4-arilidén(alquilidén)-2-fenil(metil)-5(4H)-oxazolonas



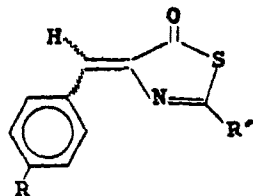
Nº	R	R'	Isóm.	P.F. °C	Fórmula	Teórico			Hallado		
						C	H	N	C	H	N
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	E	147-8	C ₁₆ H ₁₁ NO ₂	77,10	4,44	5,61	77,38	4,64	5,79
2	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Z	164-5	C ₁₆ H ₁₁ NO ₂	77,10	4,44	5,61	77,03	4,62	5,40
3	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	E	151-2	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃	73,10	4,65	5,02	73,31	4,80	5,15
4	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Z	157-8	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃	73,10	4,65	5,02	73,12	4,81	5,30
5	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	E	141-2	C ₁₇ H ₁₃ NO ₂	77,54	4,94	5,32	77,42	4,94	5,06
6	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Z	142-4	C ₁₇ H ₁₃ NO ₂	77,54	4,94	5,32	77,41	5,04	5,66
7	4-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	E	146-7	C ₁₆ H ₁₀ NC1O ₂	67,74	3,52	4,94	67,60	3,33	4,79
8	4-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Z	192-4	C ₁₆ H ₁₀ NC1O ₂	67,74	3,52	4,94	67,95	3,56	4,94
9	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	E	229-231	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₄	65,30	3,42	9,52	64,85	3,85	9,82
10	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Z	238-9	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₄	65,30	3,42	9,52	65,48	3,70	9,75
11	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	E	105-6	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃	73,10	4,69	5,01	72,87	4,62	5,14
12	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Z	102-4	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃	73,10	4,69	5,01	73,15	4,42	4,93

TABLA I (Continuación)

Nº	R	R'	Isóm.	P.F.°C	Fórmula	Teórico			Hallado		
						C	H	N	C	H	N
13	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	E	134-5	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃	73,10	4,69	5,01	72,79	4,73	4,78
14	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Z	155-6	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃	73,10	4,69	5,01	72,96	4,43	4,70
15	2-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	E	139-40	C ₁₆ H ₁₀ NCIO ₂	67,74	3,52	4,94	68,02	3,61	4,85
16	2-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Z	159-160	C ₁₆ H ₁₀ NCIO ₂	67,74	3,52	4,94	67,73	3,44	4,68
17	CH ₃	C ₆ H ₅	Z	94-5	C ₁₁ H ₉ NO ₂	70,58	4,81	7,50	70,87	4,54	7,25
18	C ₆ H ₅	CH ₃	Z	144-5	C ₁₁ H ₉ NO ₂	70,58	4,81	7,50	70,42	4,79	7,47

TABLA II

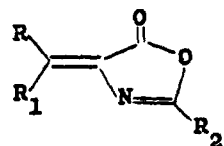
Datos analíticos de 4-arilidén-2-fenil(metil)-5(4H)-tiazolonas



Nº	R	R'	Isóm.	P.F.°C	Fórmula	Teórico				Hallado			
						C	H	N	S	C	H	N	S
1	H	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	131-2	C ₁₆ H ₁₁ NOS	72,44	4,18	5,28	12,02	72,45	4,38	5,43	12,26
2	OCH ₃	C ₆ H ₅	<u>E</u>	158-9	C ₁₇ H ₁₃ NO ₂ S	69,14	4,43	4,74	10,82	69,36	4,38	4,83	11,11
3	OCH ₃	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	158-9	C ₁₇ H ₁₃ NO ₂ S	69,14	4,43	4,74	10,82	69,42	4,54	4,81	11,07
4	Cl	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	197-8	C ₁₆ H ₁₀ NO ₂ SCl	64,12	3,34	4,67	10,68	64,32	3,32	4,63	10,68
5	H	CH ₃	<u>Z</u>	129-30	C ₁₁ H ₉ NOS	65,01	4,46	6,89	15,74	64,81	4,44	7,13	15,52

TABLA III

Datos analíticos de 4-(1-metil-bencilidén)-2-fenil(metil)-5(4H)-oxazolonas

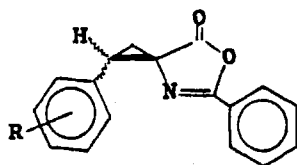


No	R	R ₁	R ₂	Isóm.	P.F. °C	Fórmula	Teórico			Hallado		
							C	H	N	C	H	N
1	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	103-4	C ₁₇ H ₁₃ NO ₂	77,54	4,97	5,32	77,73	5,13	5,20
2	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	<u>E</u>	110-1	C ₁₇ H ₁₃ NO ₂	77,54	4,97	5,32	77,65	5,15	5,30
3	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	<u>Z</u>	120-1	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂	71,62	5,51	6,96	71,83	5,34	6,92

771

TABLA IV

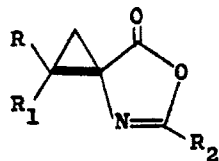
Datos analíticos de [2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-aril-ciclopropanos)



No	R	Isóm.	P.F.°C	Fórmula	Teórico			Hallado		
					C	H	N	C	H	N
1	H	<u>E</u>	111-2	C ₁₇ H ₁₃ NO ₂	77,54	4,97	5,32	77,38	4,94	5,27
2	H	<u>Z</u>	141-2	C ₁₇ H ₁₃ NO ₂	77,54	4,97	5,32	77,71	5,22	5,26
3	4-OCH ₃	<u>E</u>	139-40	C ₁₈ H ₁₅ NO ₃	73,72	5,15	4,74	73,59	4,99	4,69
4	4-OCH ₃	<u>Z</u>	123-4	C ₁₈ H ₁₅ NO ₃	73,72	5,15	4,74	73,52	5,18	4,99
5	4-CH ₃	<u>E</u>	138-9	C ₁₈ H ₁₅ NO ₂	77,95	5,41	5,05	78,21	5,34	4,88
6	4-CH ₃	<u>Z</u>	147-8	C ₁₈ H ₁₅ NO ₂	77,95	5,41	5,05	78,17	5,71	5,14
7	4-Cl	<u>E</u>	110-1	C ₁₇ H ₁₂ NO ₂ Cl	68,59	4,08	4,70	68,33	4,18	4,52
8	4-Cl	<u>Z</u>	139-40	C ₁₇ H ₁₂ NO ₂ Cl	68,59	4,08	4,70	68,60	4,25	4,92
9	4-NO ₂	<u>E</u>	183-4	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₄	66,23	3,92	9,21	66,08	4,13	9,11
10	4-NO ₂	<u>Z</u>	183-4	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₄	66,23	3,92	9,21	66,55	4,18	9,57
11	3-OCH ₃	<u>E</u>	78-80	C ₁₈ H ₁₅ NO ₃	73,70	5,15	4,77	73,46	4,98	4,52
12	3-OCH ₃	<u>Z</u>	131-2	C ₁₈ H ₁₅ NO ₃	73,70	5,15	4,77	73,61	4,97	4,71
13	2-OCH ₃	<u>E</u>	158-9	C ₁₈ H ₁₅ NO ₃	73,70	5,15	4,77	73,52	5,13	4,77
14	2-OCH ₃	<u>Z</u>	148-9	C ₁₈ H ₁₅ NO ₃	73,70	5,15	4,77	73,73	5,10	4,65

TABLA V

Datos analíticos de (2-fenil(metil)-5(4H)-oxazolona)-4-espiro-1'-(2'-aril-
-2'-alquil-ciclopropanos)

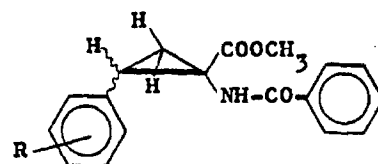


Nº	R	R ₁	R ₂	Is.	P.F.ºC	Fórmula	Teórico			Hallado		
							C	H	N	C	H	N
1	CH ₃	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅	Z	70-1	C ₁₉ H ₁₇ NO ₂	78,32	5,88	4,80	78,06	5,88	4,54
2	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	C ₆ H ₅	E	84-5	C ₁₉ H ₁₇ NO ₂	78,32	5,88	4,80	77,87	6,17	4,54
3	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Z?	98-9	C ₁₈ H ₁₅ NO ₂	77,95	5,45	5,05	77,71	5,63	5,13
4	H	C ₆ H ₅	CH ₃	Z	67-8	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂	71,62	5,51	6,96	71,40	5,63	7,09
5	C ₆ H ₅	H	CH ₃	E	92-3	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂	71,62	5,51	6,96	71,42	5,49	7,05
6	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	—	56-7	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂	72,53	6,08	6,50	72,69	6,03	6,28
7	CH ₃	H	C ₆ H ₅	E	49-50	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂	71,62	5,51	6,96	71,36	5,55	6,68

111

TABLA VI

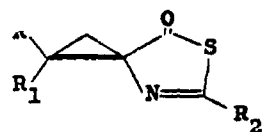
Datos analíticos de 1-benzamido-2-aril-ciclopropanocarboxilatos de metilo



Nº	R	Isóm.	P.F. 2C	Fórmula	Teórico			Hallado		
					C	H	N	C	H	N
1	H	<u>E</u>	195-6	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃	73,20	5,80	4,74	73,45	5,73	4,58
2	H	<u>Z</u>	164-5	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃	73,20	5,80	4,74	73,02	5,62	4,57
3	4-CH ₃ O	<u>E</u>	188-9	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	70,13	5,88	4,30	70,36	5,78	4,42
4	4-CH ₃ O	<u>Z</u>	174-5	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	70,13	5,88	4,30	69,96	5,62	4,02
5	4-CH ₃	<u>E</u>	219-20	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃	73,76	6,19	4,52	73,83	6,26	4,26
6	4-CH ₃	<u>Z</u>	151-2	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃	73,76	6,19	4,52	73,59	6,37	4,38
7	4-Cl	<u>E</u>	199-200	C ₁₈ H ₁₆ NO ₃ Cl	65,57	4,85	4,25	65,29	4,55	4,03
8	4-Cl	<u>Z</u>	165-6	C ₁₈ H ₁₆ NO ₃ Cl	65,57	4,85	4,25	65,25	5,11	4,08
9	4-NO ₂	<u>Z</u>	185-6	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₅	63,52	4,73	8,23	63,58	4,88	8,09
10	3-CH ₃ O	<u>E</u>	189-90	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	70,13	5,88	4,30	69,83	5,78	4,46
11	3-CH ₃ O	<u>Z</u>	153-4	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	70,13	5,88	4,30	69,87	5,61	4,13
12	2-CH ₃ O	<u>E</u>	198-9	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	70,13	5,88	4,30	70,37	5,95	4,37
13	2-CH ₃ O	<u>Z</u>	132-3	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	70,13	5,88	4,30	70,37	5,89	4,50

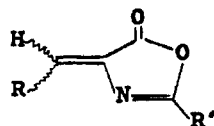
TABLA VII

Datos analíticos de [2-fenil(metil)-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-aril-2'-alquil-ciclopropanos)



Nº	R	R ₁	R ₂	Is.	P.F.ºC	Fórmula	Teórico				Hallado			
							C	H	N	S	C	H	N	S
1	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	125-6	C ₁₇ H ₁₃ NOS	73,10	4,69	5,01	11,40	73,34	4,56	5,04	11,38
2	H	C ₆ H ₅	CH ₃	<u>Z</u>	99-100	C ₁₂ H ₁₁ NOS	66,34	5,10	6,44	14,72	66,35	5,06	6,42	14,60
3	C ₆ H ₅	H	CH ₃	<u>E</u>	50-1	C ₁₂ H ₁₁ NOS	66,34	5,10	6,44	14,72	66,35	5,13	6,54	14,59
4	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	<u>Z</u>	78-80	C ₁₃ H ₁₃ NOS	67,51	5,66	6,05	13,83	64,07	5,79	5,83	13,56

TABLA VIII

Espectros IR de 4-arilidén(alquilidén)-2-fenil(metil)-5(4H)-oxazolonasAbsorciones más características (cm^{-1}) (*)

Nº	R	R'	Is.	Tensión C=O	Tensión C=N	Tensión C=C	Otras vibraciones
1	C_6H_5	C_6H_5	<u>E</u>	1805(m) 1780(f)	1650(f)	1605(d)	765(m), 700(f) Monosustitución aromática.
2	C_6H_5	C_6H_5	<u>Z</u>	1800(f)	1660(f)	1605(m)	770(f), 690(f) Monosustitución aromática.
3	$4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$	C_6H_5	<u>E</u>	1765(f)	1650(f)	1615(f)	830(m) 1,4-disustitución aromática.
4	$4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$	C_6H_5	<u>Z</u>	1795(f) 1775(m)	1660(f)	1608(f)	830(f) 1,4-disustitución aromática.
5	$4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	C_6H_5	<u>E</u>	1795(d) 1765(f)	1650(f)	1610(f)	820(m) 1,4-disustitución aromática.
6	$4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	C_6H_5	<u>Z</u>	1800(f) 1775(m)	1660(f)	1610(m)	860(f) 1,4-disustitución aromática.

TABLA VIII (Continuación)

Nº	R	R'	Is.	Tensión C=O	Tensión C=N	Tensión C=C	Otras vibraciones
7	4-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	<u>E</u>	1804(m) 1778(f)	1650(f)	1600(m)	825(m) 1,4-disustitución aro- mática.
8	4-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	1804(f)	1660(f)	1595(m)	825(f) 1,4-disustitución aro- mática.
9	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	<u>E</u>	1800(m)	1655(f)	1605(m)	1524(f) N-O antisimétrica. 1345(f) N-O simétrica.
10	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	1810(f)	1660(m)	1610(m)	1520(m) N-O antisimétrica. 1345(f) N-O simétrica.
11	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	<u>E</u>	1795(f) 1768(m)	1650(f)	1613(m)	894(f), 810(m) 1,3-disustu- ción aromática.
12	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	1805(f) 1760(d)	1660(f)	1610(m)	880(m) 1,3-disustitución aro- mática.
13	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	<u>E</u>	1805(m) 1775(f)	1645(f)	1605(m)	755(f) 1,2-disustitución aro- mática.
14	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	1790(f) 1775(f)	1650(f)	1600(m)	750(f) 1,2-disustitución aro- mática,

TABLA VIII(Continuación)

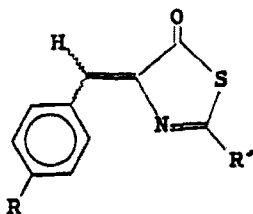
Nº	R	R'	Isóm.	Tensión C=O	Tensión C≡N	Tensión C=C	Otras vibraciones
15	2-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	<u>E</u>	1790(f)	1655(f)	1600(d)	760(m) 1,2-disustitución aromática.
16	2-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	1790(f) 1770(d)	1650(m)	1595(d)	755(f) 1,2-disustitución aromática.
17	CH ₃	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	1805(f) 1760(d)	1684(m)	1610(m)	780(m), 700(f) Monosustitución aromática.
18	C ₆ H ₅	CH ₃	<u>Z</u>	1800(d) 1775(f)	1655(f)	1605(d)	775(m), 695(m) Monosustitución aromática.

(*) f= banda fuerte; m= banda media; d= banda débil.

TABLA IX

Espectros IR de 4-arilidón-2-fenil(metil)-5(4H)-tiazolonas

Absorciones más características (cm⁻¹) (*)



Nº	R	R'	Is.	Tensión C=O	Tensión C=N	Tensión C=C	Otras vibraciones
1	H	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	1685(f) 1665(m)	1610(f)	1590(m)	770(f), 740(f) Monosustitución aromática
2	CH ₃ O	C ₆ H ₅	<u>E</u>	1670(f)	1585(f)	1570(m)	830(f) 1,4-disustitución aromática
3	CH ₃ O	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	1674(f)	1590(f)	1565(m)	830(f) " "
4	Cl	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	1695(f)	1610(m)	1585(m)	825(m) " "
5	H	CH ₃	<u>Z</u>	1693(f) 1675(m)	1610(f)	1590(d)	770(f), 695(f) Monosustitución aromática

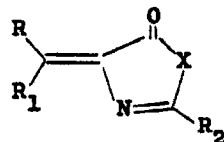
(*) f= banda fuerte; m= banda media; d= banda débil.

155

TABLA X

Espectros IR de 4-(1-metilbencilidén)-2-fenil(6 metil)-5(4H)-oxazolonas(6 tiazolonas)

Absorciones más características (cm^{-1}) (*)

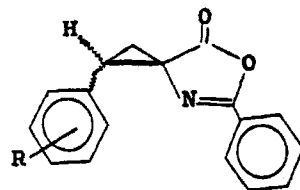


Nº	X	R	R ₁	R ₂	Is.	Tensión C=O	Tensión C=N	Tensión C=C	Otras vibraciones
1	O	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	1780(f) 1755(f)	1635(f)	1600(d)	770(f), 700(f) Monosustitución aromática.
2	O	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	<u>E</u>	1800(d) 1785(f)	1650(f)	1595(d)	765(m), 700(f) Monosustitución aromática.
3	O	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	<u>Z</u>	1790(m) 1760(f)	1660(f)	1600(d)	772(f), 700(f) Monosustitución aromática.
4	S	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	<u>Z</u>	1675(f)	1600(f)	1575(d)	760(f), 725(f) Monosustitución aromática.

(*) f= banda fuerte; m= banda media; d= banda débil.

Espectros IR de [2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-aril-ciclopropanos)

Absorciones más características (cm⁻¹) (*)



Nº	R	Isóm.	Tensión C=O	Tensión C=N	Otras vibraciones
1	H	<u>E</u>	1810(f)	1640(m)	780(m), 695(f) Monosustitución aromática
2	H	<u>Z</u>	1810(f)	1640(m)	765(m), 700(f) " "
3	4-CH ₃ O	<u>E</u>	1810(f)	1640(m)	880(f) 1,4-disustitución aromática
4	4-CH ₃ O	<u>Z</u>	1824(f)	1638(m)	880(f) " "
5	4-CH ₃	<u>E</u>	1815(f)	1645(f)	875(f) " "
6	4-CH ₃	<u>Z</u>	1810(f)	1635(f)	870(f) " "
7	4-Cl	<u>E</u>	1800(f)	1645(m)	875(m) " "
8	4-Cl	<u>Z</u>	1815(f)	1638(m)	838(m) " "
9	4-NO ₂	<u>E</u>	1805(f)	1644(m)	1520(f) N-O antisimétrica 1345(f) " simétrica 860(f) 1,4-disustitución aromática
10	4-NO ₂	<u>Z</u>	1825(m) 1805(f)	1645(m)	1520(f) N-O antisimétrica 1350(f) " simétrica

TABLA XI (Continuación)

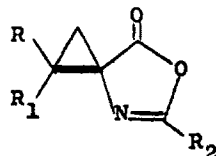
Nº	R	Isóm.	Tensión C=O	Tensión C=N	Otras vibraciones
10	4-NO ₂	<u>Z</u>			880(m) 1,4-disustitución aromática
11	3-CH ₃ O	<u>E</u>	1810(f)	1645(f)	874(m) 1,3-disustitución aromática
12	3-CH ₃ O	<u>Z</u>	1815(f)	1640(m)	884(m) " "
13	2-CH ₃ O	<u>E</u>	1805(f)	1645(m)	760(f) 1,2-disustitución aromática
14	2-CH ₃ O	<u>Z</u>	1815(f)	1642(m)	760(f) " "

(*) f= banda fuerte; m= banda media.

TABLA XII

Espectros IR de (2-fenil(metil)-5(4H)oxazolona)-4-espiro-1'-(2'-aril-2'-alquil-ciclopropanos)

Absorciones más características (cm⁻¹) (*)



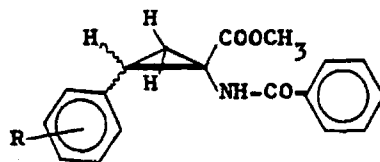
Nº	R	R ₁	R ₂	Is.	Tensión C=O	Tensión C=N	Otras vibraciones
1	CH ₃	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	1790(f) 1760(d)	1640(f)	750(f), 700(f) Monosust. arom.
2	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	C ₆ H ₅	<u>E</u>	1790(f)	1635(m)	750(m), 700(m) " "
3	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	1810(f)	1630(f)	774(m), 708(f) " "
4	H	C ₆ H ₅	CH ₃	<u>Z</u>	1795(f)	1665(f)	765(f), 700(f) " "
5	C ₆ H ₅	H	CH ₃	<u>E</u>	1795(f)	1660(f)	725(m), 700(f) " "
6	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	-	1800(f)	1645(f)	775(f), 705(f) " "
7	CH ₃	H	C ₆ H ₅	<u>E</u>	1800(f)	1640(f)	775(m), 724(f) " "

(*) f= banda fuerte; m= banda media; d= banda débil.

TABLA XIII

Espectros IR de 1-benzamido-2-aryl-ciclopropanocarboxilatos de metilo

Absorciones más características (cm⁻¹) (*)



Nº	R	Isóm.	Tensión N-H	Tensión C=O ester	Tensión C=O amida	Flexión N-H amida	Otras vibraciones
1	H	<u>E</u>	3320(f)	1740(f)	1640(f)	1535(f)	830(f), 720(m) Monosus- titución aromática.
2	H	<u>Z</u>	3295(m)	1725(f)	1660(f)	1550(m)	780(d), 700(f) Monosus- titución aromática.
3	4-CH ₃ O	<u>E</u>	3330(f)	1745(f)	1645(f)	1530(f)	840(f) 1,4-disustitu- ción aromática.
4	4-CH ₃ O	<u>Z</u>	3360(m)	1755(f)	1655(f)	1520(f)	840(m) 1,4-disustitu- ción aromática.
5	4-CH ₃	<u>E</u>	3350(f)	1735(f)	1645(f)	1530(f)	830(f) 1,4-disustitu- ción aromática.
6	4-CH ₃	<u>Z</u>	3310(m)	1760(f)	1648(f)	1530(f)	830(m) 1,4-disustitu-

TABLA XIII (Continuación)

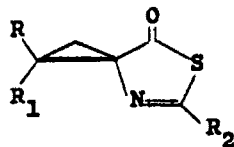
Nº	R	Isóm.	Tensión N-H	Tensión C=O ester	Tensión C=O amida	Flexión N-H amida	Otras vibraciones
7	4-Cl	<u>E</u>	3350(f)	1738(f)	1645(f)	1530(f)	840(m) 1,4-disustitu- ción aromática.
8	4-Cl	<u>Z</u>	3358(f)	1750(f)	1655(f)	1515(f)	835(f) 1,4-disustitu- ción aromática.
9	4-NO ₂	<u>Z</u>	3320(d)	1758(m)	1645(f)	1520(f)	1350(f) Tens. N-O sim. 860(m) 1,4-disustitu- ción aromática.
10	3-CH ₃ O	<u>E</u>	3350(f)	1738(f)	1645(f)	1530(f)	890(m) 1,3-disustitu- ción aromática.
11	3-CH ₃ O	<u>Z</u>	3330(f)	1738(f)	1650(f)	1525(m)	905(d) 1,3-disustitu- ción aromática.
12	2-CH ₃ O	<u>E</u>	3330(f)	1734(f)	1645(f)	1534(f)	765(f) 1,2-disustitu- ción aromática.
13	2-CH ₃ O	<u>Z</u>	3380(f)	1715(f)	1675(f)	1530(f)	765(f) 1,2-disustitu- ción aromática.

(*) f= banda fuerte; m= banda media; d= banda débil.

TABLA XIV

Espectros IR de [2-fenil(metil)-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-aril-2'-alquil-ciclopropanos)

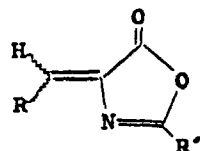
Absorciones más características (cm⁻¹) (*)



Nº	R	R ₁	R ₂	Is.	Tensión C=O	Tensión C=N	Otras vibraciones
1	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	1690(f)	1560(m)	770(f), 715(f) monosust. aromática.
2	H	C ₆ H ₅	CH ₃	<u>Z</u>	1710(m) 1690(f)	1612(m)	712(m), 700(m) " "
3	C ₆ H ₅	H	CH ₃	<u>E</u>	1720(m) 1690(f)	1610(m)	710(f), 695(m) " "
4	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	<u>Z</u>	1720(f) 1690(f)	1610(m)	770(f), 710(f) " "

(*) f= banda fuerte, m= banda media.

TABLA XV

Espectros ^1H -RMN de 4-arilidén(alquilidén)-2-fenil(metil)-5(4H)-oxazolonas (**)

Nº	R	R'	Is.	δ_{H} (ppm)	Otras asignaciones (δ , ppm)
1	C_6H_5	C_6H_5	<u>E</u>	7,55 (s) (M)	7,50 (m): 6H (3,4 y 5) arom., ambos anillos 8,15 (m): 4H (2 y 6) arom., ambos anillos
2	C_6H_5	C_6H_5	<u>Z</u>	7,26 (s)	7,54 (m): 6H (3,4 y 5) arom., ambos anillos 8,22 (m): 4H (2 y 6) arom., ambos anillos
3	$4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$	C_6H_5	<u>E</u>	7,55 (s)	3,87 (s): 3H ($-\text{OCH}_3$) 7,00 (d): 2H (3 y 5) arom., anillo disustituido, $J = 9\text{Hz}$ 7,55 (m): 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosustituido. 8,10 (m): 2H (2 y 6) arom., anillo monosust. 8,25 (d): 2H (2 y 6) arom., anillo disustituido, $J = 9\text{Hz}$

193

TABLA XV (Continuación)

Nº	R	R'	Is.	δ_H (ppm)	Otras asignaciones (δ , ppm)
4	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	7,22 (s)	3,90 (s): 3H (-OCH ₃) 7,1 (d): 2H (3 y 5) arom., anillo disustituido 7,60 (m): 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust. 8,24 (m): 4H (2 y 6) arom., ambos anillos
5	4-CH ₃	C ₆ H ₅	<u>E</u>	7,56 (s)	2,40 (s): 3H (-CH ₃) 7,32 (d): 2H (3 y 5) arom., anillo disustituido, J= 9Hz 7,55 (m): 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust. 8,15 (m): 4H (2 y 6) arom., ambos anillos.
6	4-CH ₃	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	7,27 (s)	2,43 (s): 3H (-CH ₃) 7,32 (d): 2H (3 y 5) arom., anillo disustituido, J= 9Hz 7,58 (m): 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust. 8,20 (m): 4H (2 y 6) arom., ambos anillos.
7	4-Cl	C ₆ H ₅	<u>E</u>	7,52 (s)	7,45 (d): 2H (3 y 5) arom., anillo disustituido, J= 9Hz

TABLA XV (Continuación)

Nº	R	R'	Is.	\int_H (ppm)	Otras asignaciones (\int , ppm)
7	4-Cl	C ₆ H ₅	<u>E</u>	—	7,55 (m): 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust. 8,10 (m): 4H (2 y 6) arom., ambos anillos.
8	4-Cl	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	7,23 (s)	7,55 (m): 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust. + 2H (3 y 5) arom., anillo disust. 8,20 (m): 4H (2 y 6) arom., ambos anillos.
9	4-NO ₂	C ₆ H ₅	<u>E</u>	7,58 (s)	7,60 (m): 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust. 8,20 (m): 2H (2 y 6) " " " 8,30 (s): 4H (2,3,5 y 6) arom., anillo disust.
10	4-NO ₂	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	7,30 (s)	7,65 (m): 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust. 8,25 (m): 2H (2 y 6) arom., " " 8,40 (s): 4H (2,3,5 y 6) arom., anillo disust.
11	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	<u>E</u>	7,58 (s)	3,90(s): 3H (-OCH ₃) 7,10 (m): 1H arom., anillo disustituido. 7,55 (m): 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust. + 2H arom., anillo disustituido. 8,10 (m): 1H arom., anillo disust. + 2H (2 y 6) arom., anillo monosust.

TABLA XV (Continuación)

Nº	R	R'	Is.	\int_H (ppm)	Otras asignaciones (\int , ppm)
12	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	7,22 (s)	3,90 (s): 3H (-OCH ₃) 7,03(m): 1H arom., anillo disustituido. 7,55 (m): 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust. + 2H arom., anillo disust. 7,95 (m) : 1H arom., anillo disust. 8,20 (m) : 2H (2 y 6) arom., anillo monosust.
13	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	<u>E</u>	8,12 (s)	3,90 (s): 3H (-OCH ₃) 7,00 (m): 2H arom., anillo disustituido. 7,28 (m): 1H arom., " " 7,55 (m): 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust. 8,10 (m): 2H (2 y 6) arom., " " 8,60 (m): 1H arom., anillo disust.
14	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	7,90 (s)	3,92 (s): 3H (-OCH ₃) 7,00 (m): 2H arom., anillo disustituido. 7,30 (m): 1H " " " 7,55 (m): 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust. 8,20 (m): 2H (2 y 6) " " "

TABLA XV (Continuación)

Nº	R	R'	I.s.	\int_H (ppm)	Otras asignaciones (δ , ppm)
14	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	—	8,92 (m): 1H arom., anillo disustituido.
15	2-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	<u>E</u>	7,96 (s)	7,55 (m): 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust. + 3H arom., anillo disust. 8,20 (m): 2H (2 y 6) arom., anillo monosust. 8,48 (m): 1H arom., anillo disust.
16	2-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	7,77 (s)	7,55 (m): 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust. + 3H arom., anillo disust. 8,25 (m): 2H (2 y 6) arom., anillo monosust. 9,00 (m): 1H arom., anillo disustituido.
17	CH ₃	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	6,75 (c)	2,24 (d): 3H (-CH ₃); J _{H-CH₃} = 8Hz 7,60 (m): 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust. 8,17 (m): 2H (2 y 6) arom., " "
18	CH ₃	C ₆ H ₅	<u>E</u>	6,90 (c)	2,35 (d): 3H (-CH ₃); J _{H-CH₃} = 8Hz
19	C ₆ H ₅	CH ₃	<u>Z</u>	7,2 (s)	2,4 (s): 3H (-CH ₃) 7,5 (m): 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust.

7.68

TABLA XV (Continuación)

Nº	R	R'	Is.	\int_H (ppm)	Otras asignaciones (\int , ppm)
19	C_6H_5	CH_3	<u>Z</u>	—	8,15 (m): 2H (2 y 6) arom., anillo monosust.

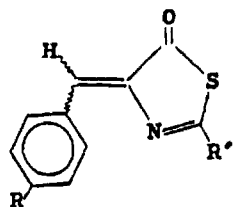
(*) s= singlete, d= doblete, t= triplete, c= cuarteto, m= multiplete.

(*) Valor más probable.

Los espectros han sido registrados en Cl_3CD .

TABLA XVI

Espectros ^1H -RMN de 4-arilidén-2-fenil(metil)-5(4H)-tiazolonas (*)



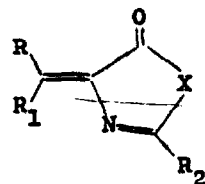
Nº	R	R'	Is.	δ_{H} (ppm)	Otras asignaciones (δ , ppm)
1	H	C_6H_5	<u>Z</u>	7,29 (s)	7,55 (m): 6H (3,4 y 5) arom., ambos anillos. 8,10 (m): 2H (2 y 6) arom., anillo monosust. 8,32 (m): 2H (2 y 6) " " "
2	CH_3O	C_6H_5	<u>E</u>	7,70 (s)	3,90 (s): 3H ($-\text{OCH}_3$) 7,00 (d): 2H (3 y 5) arom., anillo disustituido J= 9Hz. 7,55 (m): 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust. 7,95 (m): 2H (2 y 6) " " " 8,22 (d): 2H (2 y 6) " " disustituido, J= 9Hz.
3	CH_3O	C_6H_5	<u>Z</u>	7,28 (s)	3,90 (s): 3H ($-\text{OCH}_3$) 7,05 (d): 2H (3 y 5) arom., anillo disust. J= 9Hz

TABLA XVI (Continuación)

Nº	R	R'	Is.	δ_H (ppm)	Otras asignaciones (δ , ppm)
3	CH ₃ O	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	—	7,55 (m): 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust. 8,05 (m): 2H (2 y 6) arom., " " 8,30 (d): 2H (2 y 6) " , anillo disust. J= 9Hz
4	Cl	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	7,22 (s)	7,50 (d): 2H (3 y 5) arom., " " J= 9Hz 7,58 (m): 3H (3,4 y 5) arom., " monosust. 8,08 (m): 2H (2 y 6) arom., " " 8,25 (d): 2H (2 y 6) " " disustituido, J= 9Hz.
5	H	CH ₃	<u>Z</u>	7,18 (s)	2,6 (s): 3H (-CH ₃) 7,50 (m): 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust. 8,25 (m): 2H (2 y 6) " " "

(*) s= singlete, d= doblete, t= triplete, c= cuartete, m= multiplete.

Los espectros han sido registrados en Cl₃CD.

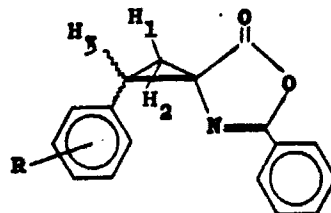


Nº	X	R	R ₁	R ₂	Is.	Valores (*) δ(ppm)	Asignaciones
1	O	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	2,80 (s)	3H (-CH ₃)
						7,55 (m)	6H (3,4 y 5) arom., ambos anillos monosust.
						8,05 (m)	4H (2 y 6) arom., " " "
2	O	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	<u>E</u>	2,65 (s)	3H (-CH ₃)
						7,48 (s)	5H arom., anillo monosust.
						7,55 (m)	3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust.
						8,15 (m)	2H (2 y 6) " " "
3	O	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	<u>Z</u>	2,30 (s)	3H (R ₂ = CH ₃)
						2,70 (s)	3H (R= CH ₃)
						7,50 (m)	3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust.
						7,80 (m)	2H (2 y 6) " " "
4	S	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	<u>Z</u>	4,45 (s)	3H (R ₂ = CH ₃)
						4,70 (s)	3H (R= CH ₃)
						7,50 (m)	5H arom., anillo monosust.

(*) s= singlete, m= multiplete.

TABLA XVIII

Espectros ^1H -RMN de [2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-aril-ciclopropanos)



Nº	R	Isóm.	Valores* δ (ppm)	Asignaciones
1	H	<u>E</u>	2,36 (m)	1H geminal ciclopropano (H_1); $J_{1,2}=-5,5$ Hz, $J_{1,3}=9,16$ Hz
			2,38 (m)	1H " " (H_2); $J_{2,3}=9,61$ Hz
			3,52 (t)	1H ciclopropano (H_3)
			7,25 (m)	6H (3,4 y 5) aromáticos, ambos anillos.
			7,45 (m)	2H (2 y 6) aromáticos, anillo monosustituido.
			7,92 (m)	2H (2 y 6) " " "
2	H	<u>Z</u>	2,24 (m)	1H geminal ciclopropano (H_1); $J_{1,2}=-5,3$ Hz, $J_{1,3}=9,7$ Hz
			2,35 (m)	1H " " (H_2); $J_{2,3}=8,7$ Hz
			3,20 (c)	1H ciclopropano (H_3)
			7,36 (m)	6H (3,4 y 5) arom., ambos anillos + 2H (2 y 6) arom., anillo monosustituido.

TABLA XVIII (Continuación)

Nº	R	Isóm.	Valores* δ (ppm)	Asignaciones
2	H	<u>Z</u>	7,86 (m)	2H (2 y 6) arom., anillo monosustituido.
3	4-CH ₃ O	<u>E</u>	2,32 (m)	1H geminal ciclopropano (H ₁); J _{1,2} =-5,5 Hz, J _{1,3} =9,1 Hz
			2,36 (m)	1H " " (H ₂); J _{2,3} =9,6 Hz
			3,48 (t)	1H ciclopropano (H ₃)
			3,76 (s)	3H (-OCH ₃)
			6,48 (d)	2H (3 y 5) arom., anillo disustituido, J=9 Hz
			7,20 (d)	2H (2 y 6) " " " "
			7,46 (m)	3H (3,4 y 5) arom., anillo monosustituido.
			7,94 (m)	2H (2 y 6) " " "
4	4-CH ₃ O	<u>Z</u>	2,23 (m)	1H geminal ciclopropano (H ₁); J _{1,2} =-5,3 Hz, J _{1,3} =9,8 Hz
			2,30 (m)	1H " " (H ₂); J _{2,3} =8,7 Hz
			3,17 (c)	1H ciclopropano (H ₃)
			3,76 (s)	3H (-OCH ₃)
			6,84 (d)	2H (3 y 5) arom., anillo disustituido, J=9 Hz
			7,22 (d)	2H (2 y 6) " " " "
			7,38 (m)	3H (3,4 y 5) " " monosustituido.
			7,86 (m)	2H (2 y 6) " " "

TABLA XVIII (Continuación)

Nº	R	Isóm.	Valores* δ (ppm)	Asignaciones
5	4-CH ₃	<u>E</u>	2,28 (s)	3H (CH ₃ -Ar)
			2,31 (m)	1H geminal ciclopropano (H ₁); J _{1,2} =-5,4 Hz, J _{1,3} = 8,6 Hz
			2,32 (m)	1H " " (H ₂); J _{2,3} =9,8 Hz
			3,44 (t)	1H ciclopropano (H ₃)
			7,35 (m)	4H (2,3,5 y 6) arom., anillo disustituido + 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosustituido.
			7,90 (m)	2H (2 y 6) arom., anillo monosustituido.
6	4-CH ₃	<u>Z</u>	2,23 (m)	1H geminal ciclopropano (H ₁); J _{1,2} =-5,3 Hz, J _{1,3} =9,7 Hz
			2,32 (m)	1H " " (H ₂); J _{2,3} =8,7 Hz
			2,29 (s)	3H (CH ₃ -Ar)
			3,17 (c)	1H ciclopropano (H ₃)
			7,08 (d)	2H (3 y 5) arom., anillo disustituido; J= 9Hz
			7,20 (d)	2H (2 y 6) " " " "
			7,38 (m)	3H (3,4 y 5) arom., anillo monosustituido.
			7,84 (m)	2H (2 y 6) arom., anillo monosustituido.
7	4-Cl	<u>E</u>	2,28 (m)	1H geminal ciclopropano (H ₁); J _{1,2} =-5,5 Hz, J _{1,3} =8,6 Hz
			2,37 (m)	1H " " (H ₂); J _{2,3} =9,8 Hz

TABLA XVIII (Continuación)

Nº	R	Isó.m.	Valores* δ (ppm)	Asignaciones
7	4-Cl	<u>E</u>	3,42 (t)	1H ciclopropano (H_3)
			7,35 (m)	4H (2,3,5 y 6) arom., anillo disustituido + 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosustituido.
			7,90 (m)	2H (2 y 6) arom., anillo monosustituido.
8	4-Cl	<u>Z</u>	2,25 (m)	1H geminal ciclopropano (H_1); $J_{1,2}=-5,5$ Hz, $J_{1,3}=9,8$ Hz
			2,28 (m)	1H " " (H_2); $J_{2,3}=8,5$ Hz
			3,15 (c)	1H ciclopropano (H_3)
			7,30 (m)	4H (2,3,5 y 6) arom., anillo disustituido + 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosustituido.
			7,83 (m)	2H (2 y 6) arom., anillo monosustituido.
9	4-NO ₂	<u>E</u>	2,40 (m)	1H geminal ciclopropano (H_1); $J_{1,2}=-5,7$ Hz, $J_{1,3}=9,1$ Hz
			2,48 (m)	1H " " (H_2); $J_{2,3}=9,5$ Hz
			3,54 (t)	1H ciclopropano (H_3)
			7,46 (d)	2H (3 y 5) arom., anillo disustituido, J= 9Hz
			7,43 (m)	3H (3,4 y 5) arom., anillo monosustituido.
			7,94 (m)	2H (2 y 6) arom., anillo monosustituido.
			8,14 (d)	2H (2 y 6) " " disustituido, J= 9Hz

TABLA XVIII (Continuación)

Nº	R	Isóm.	Valores* δ (ppm)	Asignaciones
10	4-NO ₂	<u>Z</u>	2,35 (m)	1H geminal ciclopropano (H ₁); J _{1,2} =-5,5 Hz; J _{1,3} =9,5 Hz
			2,37 (m)	1H " " (H ₂); J _{2,3} = 8,76 Hz
			3,25 (t)	1H ciclopropano (H ₃)
			7,44 (m)	3H (3,4 y 5) arom., anillo monosustituido.
			7,52 (d)	2H (5 y 5) arom., anillo disustituido.
			7,88 (m)	2H (2 y 6) " " monosustituido.
			8,16 (d)	2H (2 y 6) " " disustituido.
11	3-CH ₃ O	<u>E</u>	2,34 (m)	1H geminal ciclopropano (H ₁); J _{1,2} =-5,5 Hz; J _{1,3} =9,3 Hz
			2,36 (m)	1H " " (H ₂); J _{2,3} =9,4 Hz
			3,49 (t)	1H ciclopropano (H ₃)
			3,76 (s)	3H (-OCH ₃)
			6,83 (m)	3H arom., anillo disustituido.
			7,20 (m)	1H " " "
			7,46 (m)	3H (3,4 y 5) arom., anillo monosustituido.
			7,95 (m)	2H (2 y 6) arom., anillo monosustituido.
12	3-CH ₃ O	<u>Z</u>	2,23 (m)	1H geminal ciclopropano (H ₁); J _{1,2} =-5,5 Hz, J _{1,3} =9,7 Hz
			2,31 (m)	1H " " (H ₂); J _{2,3} =8,7 Hz

TABLA XVIII (Continuación)

Nº	R	Isóm.	Valores* δ (ppm)	Asignaciones
12	3-CH ₃ O	<u>Z</u>	3,17 (t)	1H ciclopropano (H ₃)
			3,76 (s)	3H (-OCH ₃)
			6,84 (m)	3H arom., anillo disustituido.
			7,3 (m)	3H (3,4 y 5) arom., anillo monosustituido + 1H arom. a- nillo disustituido.
			7,86 (m)	2H (2 y 6) arom., anillo monosustituido.
13	2-CH ₃ O	<u>E</u>	2,18 (m)	1H geminalciclopropano (H ₁); J _{1,2} =-5,2 Hz, J _{1,3} =9,0 Hz
			2,36 (m)	1H " " (H ₂); J _{2,3} =9,0 Hz
			3,34 (t)	1H ciclopropano (H ₃)
			3,64 (s)	3H (-OCH ₃)
			6,85 (m)	2H arom., anillo disustituido.
			7,3 (m)	2H " " "
			7,46 (m)	3H (3,4 y 5) arom., anillo monosustituido.
			7,98 (m)	2H (2 y 6) arom., anillo monosustituido.
14	2-CH ₃ O	<u>Z</u>	2,23 (m)	1H geminal ciclopropano (H ₁); J _{1,2} =-5,2 Hz, J _{1,3} =9,5 Hz
			2,33 (m)	1H " " (H ₂); J _{2,3} =9,0 Hz
			3,34 (t)	1H ciclopropano (H ₃)

TABLA XVIII (Continuación)

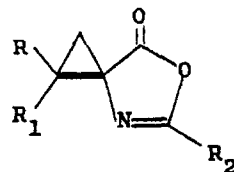
Nº	R	Isóm.	Valores* δ (ppm)	Asignaciones
14	2-CH ₃ O	<u>Z</u>	3,64 (s) 6,85 (m) 7,30 (m) 7,83 (m)	3H (-OCH ₃) 2H arom., anillo disustituido. 3H (3,4 y 5) arom., anillo monosustituido + 2H arom., anillo disustituido. 2H (2 y 6) arom., anillo monosustituido.

(*) s= singlete; t= triplete; c= cuartete; m= multiplete.

Los espectros han sido registrados en Cl₃CD.

TABLA XIX

Espectros ^1H -RMN de [2-fenil(metil)-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-aril-2'-alquil-ciclopropanos)



Nº	R	R ₁	R ₂	Is.	Valores (*) δ (ppm)	Asignaciones
1	CH ₃	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	1,35 (s)	3H (-CH ₃)
					1,81 (d)	1H geminal ciclopropano, J _{1,2} =-5Hz
					2,12 (d)	1H " "
					3,14 (s)	2H (-CH ₂ -Ar)
					7,22 (s)	5H arom. (Ar-CH ₂ -)
					7,48 (m)	3H (3,4 y 5) anillo monosust.
					8,00 (m)	2H (2 y 6) " "
2	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	C ₆ H ₅	<u>E</u>	1,38 (s)	3H (-CH ₃)
					1,90 (d)	1H geminal ciclopropano, J _{1,2} =-5Hz
					2,00 (d)	1H " "

TABLA XIX (Continuación)

Nº	R	R ₁	R ₂	Is.	Valores (*) δ (ppm)	Asignaciones
2	$C_6H_5-CH_2$	CH_3	C_6H_5	<u>E</u>	2,99 (d)	1H (-CH ₂ -Ar), J =14 Hz
					3,24 (d)	1H "
					7,20 (m)	5H arom. (Ar-CH ₂ -)
					7,45 (m)	3H (3,4 y 5) anillo monosust.
					7,94 (m)	2H (2 y 6) " "
3	CH_3	C_6H_5	C_6H_5	<u>Z</u>	1,75 (s)	3H (-CH ₃)
					2,15 (d)	1H geminal ciclopropano, J _{1,2} =-5Hz
					2,39 (d)	1H " "
					7,32 (s)	5H arom. anillo monosust.
					7,52 (m)	3H (3,4 y 5) anillo monosust.
4	H	C_6H_5	CH_3	<u>Z</u>	8,10 (m)	2H (2 y 6) " "
					2,18 (s)	3H (-CH ₃)
					2,11 (m)	1H geminal ciclopropano, J _{1,2} =-5,2Hz
					2,22 (m)	1H " " J _{1,3} =9,6Hz
					3,08 (t)	1H ciclopropano (H=R), J _{2,3} =7,8Hz

TABLA XIX (Continuación)

Nº	R	R ₁	R ₂	Is.	Valores (*) δ (ppm)	Asignaciones
4	H	C ₆ H ₅	CH ₃	<u>Z</u>	7,28 (s)	5H aromáticos
5	C ₆ H ₅	H	CH ₃	<u>E</u>	2,19 (m)	1H geminal ciclopropano
					2,22 (m)	1H " "
					2,23 (s)	3H (-CH ₃)
					3,32 (t)	1H ciclopropano (H=R)
					7,25 (s)	5H aromáticos
6	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅		1,45 (s)	3H (-CH ₃)
					1,48 (s)	3H "
					1,75 (d)	1H geminal ciclopropano, J _{1,2} = -5Hz
					1,89 (d)	1H " "
					7,50 (m)	3H (3,4 y 5) anillo monosust.
					8,05 (m)	2H (2 y 6) " "
7	CH ₃	H	C ₆ H ₅	<u>E</u>	1,40 (m)	3H (-CH ₃), J _{CH₃,H₁} = -0,30Hz, J _{CH₃,H₃} = 6,2Hz
					1,58 (m)	1H geminal ciclopropano (H ₂), J _{1,2} = -4,6Hz

211

TABLA XIX (Continuación)

Nº	R	R ₁	R ₂	Is.	Valores (*) ∫ (ppm)	Asignaciones
7	CH ₃	H	C ₆ H ₅	<u>E</u>	2,04 (m) 2,27 (m)	1H geminal ciclopropano (H ₁), J _{1,3} =8,6Hz 1H ciclopropano (H ₃ =R ₁), J _{2,3} =9,1Hz

(*) s= singlete; d= doblete; t= triplete; c= cuartete; m= multiplete.

Los espectros han sido registrados en Cl₃CD.

TABLA XX (Continuación)

Nº	R	Asignaciones	HT	(s)	(c)	δ (ppm)	R	δN
2	H	6,13 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 10H arom., ambos anillos. geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	62,2	7,30 (m)	H	2
3	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
4	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
5	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
6	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
7	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
8	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
9	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
10	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
11	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
12	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
13	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
14	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
15	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
16	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
17	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
18	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
19	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
20	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
21	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
22	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
23	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
24	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
25	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
26	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
27	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
28	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
29	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
30	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
31	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
32	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
33	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
34	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
35	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
36	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
37	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
38	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
39	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
40	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
41	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
42	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
43	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
44	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
45	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
46	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
47	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
48	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
49	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
50	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
51	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
52	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
53	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
54	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
55	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
56	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
57	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
58	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
59	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
60	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
61	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
62	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
63	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
64	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
65	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
66	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
67	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
68	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
69	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
70	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
71	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
72	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
73	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
74	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
75	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
76	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
77	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
78	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
79	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
80	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
81	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
82	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
83	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
84	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
85	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
86	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
87	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
88	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
89	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
90	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
91	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
92	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
93	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
94	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
95	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
96	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
97	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2
98	H	3,74 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	2,26 (c)	H	2
99	H	2,26 (c) ¹ J _{HH} = 16 Hz 1H geminal ciclopropano (H ₂)	HT	(m)	58,2	2,90 (t)	H	2
100	H	3,34 (s) ¹ J _{HH} = 16 Hz 3H (-COOCH ₃) (H ₃)	HT	(s)	45,5	3,74 (s)	H	2

TABLA XX (Continuación)

Nº	R	Is.	Valores (*) δ (ppm)	Asignaciones
4	4-CH ₃ O	<u>Z</u>	3,76 (s)	3H (CH ₃ O-Ar)
			5,99 (s)	1H (-NH-CO-)
			6,84 (d)	2H (3 y 5) arom., anillo disust. J= 9Hz
			7,10 (d)	2H (2 y 6) " " " J= 9Hz
			7,35 (m)	5H (2,3,4,5 y 6) arom., anillo monosust.
5	4-CH ₃	<u>E</u>	1,70 (c)	1H geminal ciclopropano (H ₁); J _{1,2} =-5,6 Hz, J _{1,3} =9,7 Hz
			2,30 (c)	1H " " (H ₂); J _{2,3} =8,5 Hz
			2,28 (s)	3H (CH ₃ -Ar)
			2,91 (t)	1H ciclopropano (H ₃)
			3,34 (s)	3H (-COOCH ₃)
			6,98 (s)	1H (-NH-CO-)
			7,05 (d)	2H (3 y 5) arom., anillo disust. J= 9Hz
			7,26 (d)	2H (2 y 6) " " " J= 9Hz
			7,42 (m)	3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust.
			7,78 (m)	2H (2 y 6) " " "
6	4-CH ₃	<u>Z</u>	1,80 (c)	1H geminal ciclopropano (H ₁); J _{1,2} =-5,9 Hz, J _{1,3} =8,0 Hz

TABLA XX (Continuación)

Nº	R	Is.	Valores (*) δ (ppm)	Asignaciones
6	4-CH ₃	<u>Z</u>	2,30 (c)	1H geminal ciclopropano (H ₂); J _{2,3} =9,6 Hz
			2,32 (s)	3H (CH ₃ -Ar)
			3,00 (c)	1H ciclopropano (H ₃)
			3,72 (s)	3H (-COOCH ₃)
			6,00 (s)	1H (-NH-CO-)
			7,35 (m)	4H (2,3,5 y 6) arom., anillo disust. + 5H arom., anillo monosustituido.
7	4-Cl	<u>E</u>	1,70 (c)	1H geminal ciclopropano (H ₁); J _{1,2} =-5,6 Hz, J _{1,3} =9,7 Hz
			2,23 (c)	1H " " (H ₂); J _{2,3} =8,6 Hz
			2,93 (t)	1H ciclopropano (H ₃)
			3,37 (s)	3H (-COOCH ₃)
			7,03 (s)	1H (-NH-CO-)
			7,22 (d)	2H (3 y 5) arom., anillo disust. J= 9Hz
			7,36 (d)	2H (2 y 6) " " " J= 9Hz
			7,42 (m)	3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust.
			7,78 (m)	2H (2 y 6) " " "

TABLA XX (Continuación)

Nº	R	Is.	Valores (*) δ (ppm)	Asignaciones
8	4-Cl	<u>Z</u>	1,82 (c)	1H geminal ciclopropano (H_1); $J_{1,2}=-6,0$ Hz, $J_{1,3}=8,0$ Hz
			2,24 (c)	1H " " (H_2); $J_{2,3}=9,5$ Hz
			3,03 (c)	1H ciclopropano (H_3)
			3,70 (s)	3H (-COOCH ₃)
			6,16 (s)	1H (-NH-CO-)
			7,10 (d)	2H (3 y 5) arom., anillo disust. J= 9Hz
			7,26 (d)	2H (2 y 6) " " " J= 9Hz
			7,35 (m)	5H arom., anillo monosust.
9	4-NO ₂	<u>Z</u>	1,96 (c)	1H geminal ciclopropano (H_1); $J_{1,2}=-6,1$ Hz, $J_{1,3}=7,9$ Hz
			2,28 (c)	1H " " (H_2); $J_{2,3}=9,5$ Hz
			3,21 (t)	1H ciclopropano (H_3)
			3,75 (s)	3H (-COOCH ₃)
			6,26 (s)	1H (-NH-CO-)
			7,38 (d)	2H (3 y 5) arom., anillo disust. J= 9Hz
			7,40 (m)	5H arom., anillo monosust.
			8,10 (d)	2H (2 y 6) arom., anillo disust. J= 9Hz
10	3-CH ₃ O	<u>E</u>	1,71 (c)	1H geminal ciclopropano (H_1); $J_{1,2}=-5,5$ Hz, $J_{1,3}=9,8$ Hz

TABLA XX (Continuación)

Nº	R	Is.	Valores (*) δ (ppm)	Asignaciones
10	3-CH ₃ O	<u>E</u>	2,30 (c)	1H geminal ciclopropano (H ₂); J _{2,3} =8,5 Hz
			2,94 (t)	1H ciclopropano (H ₃)
			3,36 (s)	3H (-COOCH ₃)
			3,77 (s)	3H (CH ₃ O-Ar)
			7,00 (m)	4H arom., anillo disust. + 1H (-NH-CO-)
			7,44 (m)	3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust.
			7,80 (m)	2H (2 y 6) " " "
11	3-CH ₃ O	<u>Z</u>	1,84 (c)	1H geminal ciclopropano (H ₁); J _{1,2} =-6,0 Hz, J _{1,3} =8,05 Hz
			2,30 (c)	1H " " (H ₂); J _{2,3} =9,3 Hz
			3,02 (t)	1H ciclopropano (H ₃)
			3,72 (s)	6H (CH ₃ O-Ar y -COOCH ₃)
			6,06 (s)	1H (-NH-CO-)
			6,77 (m)	3H arom., anillo disust.
			7,35 (m)	5H arom., anillo monosust. + 1H arom., anillo disust.
12	2-CH ₃ O	<u>E</u>	1,82 (c)	1H geminal ciclopropano (H ₁); J _{1,2} =-5,65 Hz, J _{1,3} =9,4 Hz
			2,37 (c)	1H " " (H ₂); J _{2,3} =8,5 Hz

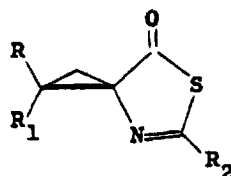
TABLA XX (Continuación)

Nº	R	Is.	Valores (*) δ (ppm)	Asignaciones
12	2-CH ₃ O	<u>E</u>	2,73 (t)	1H ciclopropano (H ₃)
			3,32 (s)	3H (-COOCH ₃)
			3,80 (s)	3H (CH ₃ O-Ar)
			7,00 (m)	4H arom., anillo disust. + 1H (-NH-CO-)
			7,46 (m)	3H (3,4 y 5) arom., anillo monosust.
			7,80 (m)	2H (2 y 6) " " "
13	2-CH ₃ O	<u>Z</u>	1,76 (c)	1H geminal ciclopropano (H ₁); J _{1,2} =-5,6 Hz, J _{1,3} =8,2 Hz
			2,33 (c)	1H " " (H ₂); J _{2,3} =9,3 Hz
			3,01 (t)	1H ciclopropano (H ₃)
			3,74 (s)	3H (-COOCH ₃)
			3,86 (s)	3H (CH ₃ O-Ar)
			6,18 (s)	1H (-NH-CO-)
			6,95 (m)	4H arom., anillo disustituido.
			7,30 (m)	5H " " monosustituido.

(*) s= singlete, d= doblete, t= triplete, c= cuartete, m= multiplete.

Los espectros han sido registrados en Cl₃CD.

TABLA XXI

Espectros ^1H -RMN de [2-fenil(metil)-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-aril-2'-alquil-ciclopropanos)

Nº	R	R ₁	R ₂	Isóm.	Valores (*) δ (ppm)	Asignaciones
1	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	<u>Z</u>	2,46 (m)	2H geminales ciclopropano
					3,30 (t)	1H ciclopropano
					7,32 (m)	5H arom., anillo monosust. + 3H (3,4 y 5)
						arom., anillo monosust.
2	H	C ₆ H ₅	CH ₃	<u>Z</u>	7,65 (m)	2H (2 y 6) arom., anillo monosust.
					2,28 (m)	2H geminales ciclopropano
					2,35 (s)	3H (-CH ₃)
					3,16 (t)	1H ciclopropano
3	C ₆ H ₅	H	CH ₃	<u>E</u>	7,28 (s)	5H arom., anillo monosust.
					2,38 (m)	2H geminales ciclopropano
					2,46 (s)	3H (-CH ₃)
					3,58 (t)	1H ciclopropano
					7,24 (s)	5H arom., anillo monosust.

TABLA XXI (Continuación)

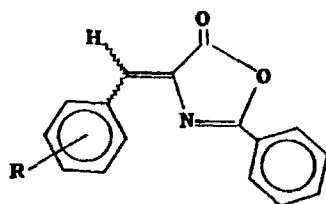
Nº	R	R ₁	R ₂	Isóm.	Valores (*) δ(ppm)	Asignaciones
4	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	Z	1,74 (s) 2,18 (d) 2,36 (d) 2,50 (s) 7,24 (s)	3H (R= CH ₃) 1H geminal ciclopropano, J _{AB} =-5 Hz 1H " " J _{AB} =-5 Hz 3H (R ₂ = CH ₃) 5H arom., anillo monosust.

(*) s= singlete, d= doblete, t= triplete, c= cuartete, m= multiplete.

Los espectros han sido registrados en Cl₃CD.

TABLA XXII

Absorción UV de 4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas



Nº	R	Isóm.	λ^* (nm)	ϵ
1	H	<u>E</u>	194	26000
			225(h), 233(h)	
			239	11000
			245(h), 258(h)	
			348(h)	
			361	33000
2	H	<u>Z</u>	378(h)	
			194	26000
			240	12000
			247	13000
			259	14000
			346(h)	29000
3	4-OCH ₃	<u>E</u>	360	37000
			379	26000
			195	31000
			228(h)	
			244	11000
			259(h), 278(h)	
			385	36000

TABLA XXII (Continuación)

Nº	R	Isóm.	λ^* (nm)	ϵ
4	4-OCH ₃	<u>Z</u>	194	34000
			252(h)	
			259	15000
			276(h)	
			383	40000
			400(h)	
5	4-CH ₃	<u>E</u>	194	40000
			227(h), 237(h)	
			244	14000
			251	13000
			260(h)	
			369	40000
6	4-CH ₃	<u>Z</u>	195	23000
			237(h)	
			245	10000
			253	11000
			261	10000
			352(h)	
			368	28000
			386	21000
7	4-Cl	<u>E</u>	194	37000
			235	13000
			242	13000
			248(h), 260(h)	

TABLA XXII (Continuación)

Nº	R	Isóm.	λ^* (nm)	ϵ
7	4-Cl	<u>E</u>	365 384(h)	37000
8	4-Cl	<u>Z</u>	195 228(h), 235(h) 243 251 261 350(h) 365 384	42000 15000 16000 15000 42000 30000
9	4-NO ₂	<u>E</u>	192 242 364(h) 377	51000 15000 46000
10	4-NO ₂	<u>Z</u>	196 222 229 238 274 360(h) 376 396(h)	28000 11000 11000 11000 11000 34000
11	3-OCH ₃	<u>E</u>	199 244(h), 260(h)	31000

TABLA XXII (Continuación)

Nº	R	Isóm.	λ^* (nm)	ϵ
11	3-OCH ₃	<u>E</u>	365 386(h)	24000
12	3-OCH ₃	<u>Z</u>	194 224(h), 252(h) 259 352(h) 365 385(h)	30000 15000 30000
13	2-OCH ₃	<u>E</u>	195 240 260(h) 384	30000 10000 21000
14	2-OCH ₃	<u>Z</u>	194 226 247 256 264(h), 346(h) 385 402(h)	35000 14000 12000 14000 32000
15	2-Cl	<u>E</u>	192 242 352	28000 7000 20000
16	2-Cl	<u>Z</u>	195	28000

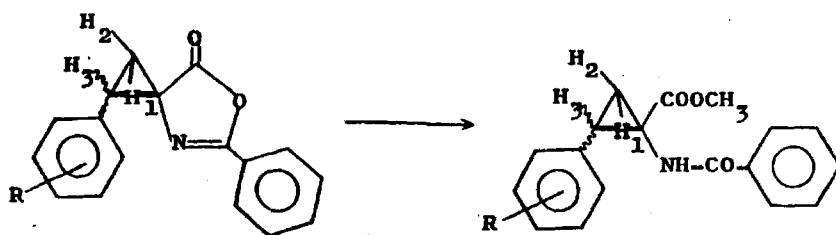
TABLA XXII (Continuación)

Nº	R	Isóm.	λ^* (nm)	ϵ
16	2-Cl	<u>Z</u>	245	15000
			252	16000
			260(h), 350(h)	
			364	40000
			382(h)	

(*) h= hombro.

TABLA XXIII

Datos comparativos de desplazamientos químicos de ^1H -RMN de ciclopropanos en espiroderivados y los correspondientes ésteres.



No	R	Is.	H	$\delta_{\text{Oxazolona}}$	δ_{Ester}	$\Delta(\delta_{\text{ox.}} - \delta_{\text{est.}})$
1	H	<u>E</u>	1	2,38	1,71	+0,67
			2	2,36	2,31	+0,05
			3	3,52	2,96	+0,56
2	H	<u>Z</u>	1	2,33	1,86	+0,47
			2	2,24	2,29	-0,05
			3	3,20	3,05	+0,15
3	4-CH ₃ O	<u>E</u>	1	2,36	1,66	+0,70
			2	2,32	2,26	+0,06
			3	3,48	2,90	+0,58
4	4-CH ₃ O	<u>Z</u>	1	2,30	1,78	+0,52
			2	2,23	2,29	-0,06
			3	3,17	2,98	+0,19
5	4-CH ₃	<u>E</u>	1	2,32	1,70	+0,62
			2	2,31	2,30	+0,01
			3	3,44	2,91	+0,53

TABLA XXIII (Continuación)

Nº	R	Is.	H	$\delta_{\text{Oxazolona}}$	δ_{Ester}	$\Delta(\delta_{\text{ox.}} - \delta_{\text{est.}})$
6	4-CH ₃	<u>Z</u>	1	2,32	1,80	+0,52
			2	2,23	2,30	-0,07
			3	3,17	3,00	+0,17
7	4-Cl	<u>E</u>	1	2,37	1,70	+0,67
			2	2,28	2,23	+0,05
			3	3,42	2,93	+0,49
8	4-Cl	<u>Z</u>	1	2,28	1,82	+0,46
			2	2,25	2,24	+0,01
			3	3,15	3,03	+0,12
9	4-NO ₂	<u>Z</u>	1	2,37	1,96	+0,41
			2	2,35	2,28	+0,07
			3	3,25	3,21	+0,04
10	3-CH ₃ O	<u>E</u>	1	2,36	1,71	+0,65
			2	2,34	2,30	+0,04
			3	3,49	2,94	+0,55
11	3-CH ₃ O	<u>Z</u>	1	2,31	1,84	+0,47
			2	2,23	2,30	-0,07
			3	3,17	3,02	+0,15
12	2-CH ₃ O	<u>E</u>	1	2,36	1,82	+0,54
			2	2,18	2,37	-0,19
			3	3,34	2,73	+0,61

TABLA XXIII(Continuación)

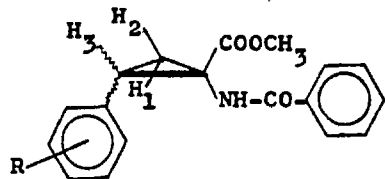
Nº	R	Is.	H	δ Oxazolona	δ Ester	$\Delta(\delta_{ox.} - \delta_{est.})$
13	2-CH ₃ O	<u>Z</u>	1	2,33	1,76	+0,57
			2	2,23	2,33	-0,10
			3	3,34	3,01	+0,33

Los espectros han sido registrados en Cl₃CD.

TABLA XXIV

Desplazamientos químicos en los espectros ^1H -RMN de los protones del anillo

de ciclopropano en 1-benzamido-2-arilciclopropanocarboxilatos de metilo.



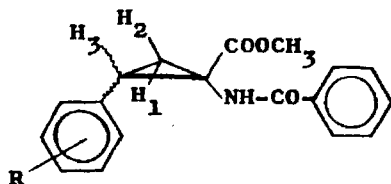
Nº	R	Is.	δ (Hz) Cl_3CD			δ (Hz) Piridina			$\Delta = \delta_{\text{Cl}_3\text{CD}} - \delta_{\text{Pir}}$		
			1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	H	<u>E</u>	171,0	231,0	296,6	176,2	247,3	312,7	-5,2	-16,3	-16,1
2	H	<u>Z</u>	186,2	229,0	305,0	206,2	226,4	325,5	-20,0	2,6	-20,5
3	4- CH_3O	<u>E</u>	166,9	226,3	290,3	173,8	244,6	307,8	-6,9	-18,3	-17,5
4	4- CH_3O	<u>Z</u>	178,9	229,0	298,8	200,9	225,4	323,4	-22,0	3,6	-24,6
5	4- CH_3	<u>E</u>	169,7	230,5	291,7	171,5	244,4	305,5	-1,8	-13,9	-13,8
6	4- CH_3	<u>Z</u>	181,7	229,7	299,8	201,3	224,5	321,0	-19,6	5,2	-21,2
7	4-Cl	<u>E</u>	170,5	223,6	293,3	173,0	235,2	302,5	-2,5	-11,6	-9,2
8	4-Cl	<u>Z</u>	182,3	225,0	303,0	199,8	221,8	323,8	-17,5	3,2	-20,8
9	4- NO_2	<u>Z</u>	196,2	228,5	321,3	210,7	223,9	336,6	-14,5	4,6	-15,3

TABLA XXIV (Continuación)

Nº	R	Is.	δ (Hz) Cl_3CD			δ (Hz) Piridina			$\Delta = \delta_{\text{Cl}_3\text{CD}} - \delta_{\text{Pir}}$		
			1	2	3	1	2	3	1	2	3
10	3-CH ₃ O	<u>E</u>	171,4	230,8	294,4	171,6	244,0	310,0	-0,2	-13,2	-15,6
11	3-CH ₃ O	<u>Z</u>	183,8	230,0	302,7	210,5	228,5	329,6	-26,7	1,5	-26,9
12	2-CH ₃ O	<u>E</u>	182,7	237,1	273,3	183,0	253,0	307,0	-0,30	-15,9	-33,7
13	2-CH ₃ O	<u>Z</u>	176,6	233,2	302,0	204,7	233,0	337,6	-28,1	0,2	-35,6

TABLA XXV

Constantes de acoplamiento en los espectros ^1H -RMN de los protones del anillo de ciclopropano en 1-benzamido-2-aril ciclopropanocarboxilatos de metilo (*)



Nº	R	Isóm.	$J_{1,2}$	$J_{1,3}$	$J_{2,3}$
1	H	<u>E</u>	-5,6 -5,4	9,6 9,5	8,6 8,4
2	H	<u>Z</u>	-6,0 -5,7	8,0 8,0	9,5 9,5
3	4-CH ₃ O	<u>E</u>	-5,6 -5,3	9,7 9,3	8,5 8,5
4	4-CH ₃ O	<u>Z</u>	-5,9 -5,6	7,9 8,0	9,6 9,6
5	4-CH ₃	<u>E</u>	-5,6 -5,3	9,7 9,6	8,5 8,3
6	4-CH ₃	<u>Z</u>	-5,9 -5,6	8,0 8,0	9,6 9,6
7	4-Cl	<u>E</u>	-5,6 -5,3	9,7 9,4	8,6 8,4
8	4-Cl	<u>Z</u>	-6,0 -5,8	8,0 8,0	9,5 9,6

TABLA XXV (Continuación)

Nº	R	Isóm.	J _{1,2}	J _{1,3}	J _{2,3}
9	4-NO ₂	<u>Z</u>	-6,1	7,9	9,5
			-5,8	7,8	9,5
10	3-CH ₃ O	<u>E</u>	-5,5	9,8	8,5
			-5,3	9,5	8,4
11	3-CH ₃ O	<u>Z</u>	-6,0	8,1	9,3
			-5,7	8,1	9,4
12	2-CH ₃ O	<u>E</u>	-5,6	9,4	8,5
			-5,3	9,4	8,3
13	2-CH ₃ O	<u>Z</u>	-5,6	8,2	9,3
			-5,5	8,3	9,5

(*) En cada caso, el 1º valor corresponde al registro en Cl₃CD, el 2º a la piridina.

CONCLUSIONES

- 1.- La conocida síntesis de Erlenmeyer para oxazolonas, tratando aldehidos aromáticos con ácido hipúrico, en presencia de anhídrido acético-acetato sódico como agentes de condensación conduce, en todos los intentos llevados a cabo, a 4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas de configuración (Z). El grupo arilideno ha sido: bencilideno, 4-metoxibencilideno, 4-metilbencilideno, 4-clorobencilideno, 4-nitrobencilideno, 2-metoxibencilideno, 3-metoxibencilideno y 2-clorobencilideno.
- 2.- Hemos realizado un estudio comparativo de los principales métodos generales descritos para síntesis supuestamente estereoespecíficas de oxazolonas con configuración (E), encontrando que:
 - a) Ninguno de los métodos probados es, por lo que a nuestra experiencia se refiere, realmente estereoespecífico.
 - b) El método de Rao, condensando aldehidos aromáticos con ácido hipúrico en presencia de ácido polifosfórico, conduce a mezclas equimoleculares de isómeros (E) y (Z) o, en el mejor de los casos, algo enriquecidas en el isómero (E).
 - c) El procedimiento de Boyd, haciendo reaccionar perclorato de oxazolonio con aldehidos aromáticos también conduce a mezclas de isómeros (E) y (Z). Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones el isómero (E) cristaliza sólo, o lo hace preferentemente. Los rendimientos, por ésta y otras razones, son poco elevados.
 - d) La isomerización de (Z)-oxazolonas, por tratamiento con HBr saturado conduce, con rendimientos elevados (en la mayoría de las ocasiones del 80-85%), a 4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas de configuración (E). Consideramos que este procedimiento es el más adecuado para llegar a (E)-oxazolonas.

Por alguno de estos métodos, o varios simultáneamente, hemos preparado (E)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolonas, algunas

de ellas por vez primera, en las que el radical arilideno se ha variado según se pormenorizó en el parágrafo 1). La pureza de ambas series de oxazolonas fue controlada por CCF, y su caracterización se llevó a cabo por técnicas espectroanalíticas, en especial por ^1H -RMN.

- 3.- Por condensación de benzaldehído con N-acetilglicina en presencia de anhídrido acético-acetato sódico como agentes condensantes, y aplicando el método clásico de síntesis de oxazolonas de Erlenmeyer, se preparó (Z)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-oxazolona.

Los métodos mencionados en el apartado 2) para obtención de (E)-oxazolonas fracasaron en los intentos de obtener (E)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-oxazolona, recuperándose en unos casos el producto de partida y llegándose a la apertura del anillo en otros.

- 4.- Por reacción de 2-fenil-5(4H)-oxazolona con acetaldehído, en presencia de anhídrido acético y a temperatura ambiente, obtuvimos (Z)-4-etilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona.

Los intentos de preparación de (E)-4-etilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona, siguiendo los métodos generales para (E)-oxazolonas del apartado 2 fracasaron, consiguiéndose tan sólo isomericizar parcialmente una pequeña muestra de la correspondiente (Z)-oxazolona, dejándola estar durante 20 días a la luz solar disuelta en cloroformo, obteniéndose una mezcla de los dos isómeros en proporción aproximada Z/E de 5/1.

- 5.- De la observación de los espectros ^1H -RMN de todas las oxazolonas preparadas (ver apartados 1, 2, 3, 5 y 6) se concluye que el protón vinílico de los isómeros (Z) aparece sistemáticamente a campo más alto ($\delta \approx 7,3$ ppm) que el de los isómeros (E) ($\delta \approx 7,6$ ppm).

- 6.- a) A partir de aldehídos aromáticos y por condensación directa con ácido tiohipúrico, en presencia de acetato sódico y anhídrido acético como agentes condensantes (adaptando -

el método clásico de síntesis de oxazolonas de Erlenmeyer) se han preparado tres (Z)-4-arilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolonas, donde el grupo arilideno ha sido: bencilideno, 4-metoxibencilideno y 4-clorobencilideno. La (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolona se obtuvo también a partir de la (Z)-oxazolona correspondiente por reacción con ácido tiolacético, con un rendimiento del 50%.

b) La (Z)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-tiazolona se obtuvo a partir de su correspondiente oxazolona por reacción con ácido tiolacético. Todos los intentos de obtención del isómero (E) fracasaron.

7.- En la síntesis de la (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolona se aisló también un sólido cristalino (rendimiento del 30%) identificado por las técnicas analíticas y espectroscópicas usuales como el producto de condensación de una molécula de benzaldehído con dos de ácido tiohipúrico (previamente cicladas a 2-fenil-5(4H)-tiazolona) con acetilación simultánea o posterior del anillo de tiazolona. El rendimiento de este producto aumenta cuando se hace reaccionar al benzaldehído con doble cantidad de ácido tiohipúrico.

8.- Los correspondientes isómeros (E) de las (Z)-tiazolonas mencionadas en el apartado 8, se intentaron obtener infructuosamente por adaptación de los métodos generales de síntesis de (E)-oxazolonas ya mencionados en el apartado 2. Unicamente en el caso de 4-(4-metoxibencilidén)-2-fenil-5(4H)-tiazolona se obtuvo el isómero (E) tratando la correspondiente (Z)-tiazolona con HBr saturado, con buen rendimiento.

9.- Hemos observado, en los pocos casos que hemos estudiado, un absoluto paralelismo en el comportamiento en ^1H -RMN de las 4-arilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolonas y sus correspondientes oxazolonas. Así pues, en el caso del 4-metoxibenzaldehído, el protón vinílico del isómero (Z) de la oxazolona aparece a $\delta = 7,2$ ppm y el de la tiazolona a 7,28 ppm, mientras que el protón

vinílico del isómero (E) de la oxazolona lo hace a $\delta = 7,55\text{ppm}$ y el de la tiazolona a 7,70 ppm.

- 10.- Se ha llevado a cabo un estudio del comportamiento frente a diazometano de cada uno de los tipos de oxazolonas, realizándose dos tipos de adiciones: en éter a 0°C y en benceno a 45-50°C. Todos los productos fueron aislados por CCF y su caracterización se llevó a cabo por las técnicas espectroanalíticas usuales.
- a) En la adición de diazometano a (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona en éter a 0°C se aislaron los siguientes productos: a) (Z)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (VII, R=H) (50%); b) (E)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (VII, R=H) (15%); c) (Z)-4-(1-feniletilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (IV) (10%); d) (Z)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-bencil-2'-metil-ciclopropano) (XLV) (8%).
- b) Por adición de diazometano a (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona en benceno a 45°C se obtuvieron los siguientes productos: a) (Z)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (VII, R=H) (60%); b) (E)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (VII, R=H) (15%); c) (Z)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-bencil-2'-metil-ciclopropano) (XLV) (10%); d) (Z)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-2'-metil-ciclopropano) (XLVI) (8%).
- c) La acción de diazometano sobre (E)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona en éter a 0°C condujo a los siguientes productos: a) (E)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (VII, R=H) (50%); b) (Z)-[2-fenil-5(4H)-oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (VII, R=H) (15%); c) (Z)-4-(1-feniletilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (IV) (10%) y d) (E)-4-(1-feniletilidén)-2-fenil-5(4H)-oxazolona (IV) (10%).
- d) En la adición de diazometano a (E)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-oxazolona en benceno a 45°C se aislaron los siguientes produc

- tos: a) (E)-[2-fenil-5(4H)oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (VII, R=H) (50%); b) (Z)-[2-fenil-5(4H)oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (VII, R=H) (15%); c) (E)-[2-fenil-5(4H)oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-bencil-2'-metil-ciclopropano) (XLV) (15%) y d) (Z)-[2-fenil-5(4H)oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-2'-metil-ciclopropano) (XLVI) (8%).
- e) La (Z)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)oxazolona tratada con diazometano en éter a 0°C dió lugar a los siguientes productos: a) (Z)-4-(1-feniletildén)-2-metil-5(4H)oxazolona (XLVII) - (30%); b) (Z)-[2-metil-5(4H)oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (XLVIII) (20%) y c) (E)-[2-metil-5(4H)oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (XLVIII) (20%).
- f) Por adición de diazometano a (Z)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)oxazolona en benceno a 45°C se consiguieron los siguientes productos: a) (Z)-4-(1-feniletildén)-2-metil-5(4H)oxazolona (XLVII) (40%); b) (Z)-[2-metil-5(4H)oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (XLVIII) (20%) y c) (E)-[2-metil-5(4H)oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (XLVIII) (20%).
- g) En el caso de la adición de diazometano a (Z)-4-etilidén-2-fenil-5(4H)oxazolona se han obtenido idénticos resultados en éter a 0°C que en benceno a 45°C, siendo los productos aislados los siguientes: a) [2-fenil-5(4H)oxazolona]-4-espiro-1'-(2', 2'-dimetil-ciclopropano) (IL) (30%); b) (E)-[2-fenil-5(4H)oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-metil-ciclopropano) (L) (20%).
- 11.- Se preparó una serie de (Z) y (E)-[2-fenil-5(4H)oxazolona]-4-espiro-1'-(2'-aril-ciclopropanos) a partir de las correspondientes oxazolonas por adición a éstas de diazometano en benceno a 45°C para los isómeros Z y en éter a 0°C para los isómeros E; siendo el grupo arilo: fenil, 4-metoxifenil, 4-metilfenil, 4-clorofenil, 4-nitrofenil, 2-metoxifenil y 3-metoxifenil. Todos los productos sintetizados, en gran parte --

descritos por primera vez, se caracterizaron por las técnicas espectroanalíticas usuales.

- 12.- Por tratamiento de los (E) y (Z)-(2-fenil-5(4H)-oxazolona)-4-espiro-1'-(2'-aril-ciclopropanos) con metanol, en presencia de cantidades catalíticas de Na, se obtienen los correspondientes (E) y (Z)-1-benzamido-2-aril-ciclopropano carboxilatos de metilo, casi todos no descritos con anterioridad.

Como en casos anteriores, la pureza de los pares de isómeros fue controlada, además de los métodos habituales de análisis y espectroscopía IR y ^1H -RMN por CCF.

- 13.- Se ha llevado a cabo un análisis de los espectros ^1H -RMN de los (E) y (Z)-espiroderivados y sus productos de apertura, - preparados según hemos indicado en los apartados 20 y 21, con ayuda de un ordenador y el programa LAOCOON-3, determinándose en cada caso los desplazamientos químicos (δ) y constantes - de acoplamiento (J) de los protones del anillo de ciclopropano. Comparando estos parámetros de los espiroderivados con los de los esteres metílicos procedentes de la apertura del anillo de oxazolona, se deducen los siguientes hechos:

a) En cada pareja de espiroderivados, los protones cis- - con respecto al grupo carbonilo resuenan a campo más alto que cuando están trans- a dicho grupo. En los esteres, ocurre todo lo contrario; los protones trans- resuenan a campo más alto que los correspondientes cis-. Hemos comprobado que los - protones trans- al grupo carbonilo se desplazan $\simeq 0,5-0,7\text{ppm}$ a campo más alto, como consecuencia de la apertura del anillo de oxazolona, mientras que los protones cis- sufren sólo ligeras variaciones; $\simeq 0,01-0,2\text{ ppm}$ hacia campo alto, $\delta \simeq 0,05-0,10\text{ppm}$ hacia campo bajo.

b) Todas las constantes de acoplamiento, tanto en espiroderivados como en esteres, se encuentran en los intervalos:

$J_{\text{cis}} \simeq 9,5-9,8\text{ Hz}$, $J_{\text{trans}} \simeq 8,0-8,7\text{ Hz}$ y $J_{\text{gem.}} \simeq -5,4\text{ a } -6,0\text{ Hz}$.

- 14.- La observación de los espectros ^1H -RMN en un disolvente isótropo (cloroformo) y otro anisótropo (piridina) nos ha permi-

tido establecer un método de diferenciación de isómeros cis- y trans, basándonos en las variaciones de desplazamiento químico dependiendo de su posición cis o trans respecto al grupo carbonilo.

- 15.- Del mismo modo que en las diferentes oxazolonas, se ha llevado a cabo un estudio exhaustivo de los productos de adición de diazometano a una de cada tipo de tiazolonas preparadas según se indicó en el apartado 8. Todos los productos aislados, que se describen a continuación, se caracterizaron por las técnicas espectroanalíticas usuales.
- a) De la adición de diazometano a (Z)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolona en éter a 0°C se aislaron los siguientes productos: a) (Z)-[2-fenil-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (LVII) (60%); b) 2,2'-difenil-4,4'-di(2-fenil-2-propenil)-4,4'-bi-5(4H)-tiazolona (LVI) (25%).
- b) Por reacción de diazometano con (E)-4-bencilidén-2-fenil-5(4H)-tiazolona en benceno a 45°C se llegó a los siguientes productos: a) (Z)-[2-fenil-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (LVII) (65%); b) 2,2'-difenil-4,4'-di-(2-fenil-2-propenil)-4,4'-bi-5(4H)-tiazolona (LVI) (15%).
- c) La adición de diazometano a (Z)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-tiazolona en éter a 0°C permitió obtener los siguientes productos: a) (Z)-[2-metil-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (LIX) (40%); b) (E)-[2-metil-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (LIX) (20%); c) (4-fenil- Δ^1 -pirazolina)-3-espiro-4'-(2'-metil-dihidrotiazina)-5'-espiro-2"-oxirano (LXI) (15%); d) (Z)-4-(1-feniletilidén)-2-metil-5(4H)-tiazolona (LVIII) (10%) y e) (Z)-[2-metil-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-2'-metil-ciclopropano) (LX) (10%).
- d) De la adición de diazometano a (Z)-4-bencilidén-2-metil-5(4H)-tiazolona en benceno a 45°C se han aislado los siguientes productos: a) (Z)-[2-metil-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (LIX) (45%); b) (E)-[2-metil-5(4H)-tiazolona]-4-

espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) (LIX) (20%); c) (Z)-4-(1-feniletildén)-2-metil-5(4H)-tiazolona (LVIII) (15%) y d) (Z)-[2-metil-5(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-2'-metil-ciclopropano) (LX) (10%).

- 16.- De la observación de los espectros ^1H -RMN de (Z)-[2-fenil-5--(4H)-tiazolona]-4-espiro-1'-(2'-fenil-ciclopropano) y de su correspondiente ester metílico (procedente de la apertura del anillo de tiazolona), deducimos que el comportamiento de los protones ciclopropánicos en ambos compuestos es totalmente asimilable al de los protones de los correspondientes derivados de oxazolona antes mencionado (ver apartados 22 y 23).
- 17.- Los intentos de obtener aminoácidos a partir de los espiroderivados de oxazolonas por hidrólisis fracasaron, ya que la hidrólisis alcalina llevó únicamente a los N-benzoilderivados de dichos aminoácidos, sin que se pudiera nunca conseguir la eliminación del radical benzoilo, ni siquiera bajo tratamientos prolongados o drásticas condiciones de concentración y temperatura. Los intentos de hidrólisis ácida, por otra parte, inducen siempre la apertura del anillo de ciclopropano conduciendo a una mezcla aproximadamente equimolecular de los cis- y trans-3-benzamido-5-fenil-tetrahidrofuran-2-ona, tanto si se parte de uno como del otro isómero del espiroderivado. Otros intentos de eliminar el radical benzoilo, por tratamiento con $\text{F}_4\text{B}^- + \text{OEt}_3$ ó Na_2O_2 resultaron también infructuosos.
- 18.- Se ha conseguido obtener al fin ácido (Z)-1-amino-2-fenil-ciclopropano carboxílico, por reacción de (Z)-1-benzamido-2-fenilciclopropano carboxilato de metilo con NaH-CS_2 en benceno anhidro y posterior hidrólisis del isotiocianato resultante. El rendimiento es bajo. Los intentos de obtener (E)-1-amino-2-fenil-ciclopropano carboxílico no fueron acompañados por el éxito.

La mejora del procedimiento y su extensión a otros (Z) y (E)-espiroderivados ocupa nuestra atención en la actualidad.

BIBLIOGRAFIA

- (1). M. Bernabé, O. Cuevas, E. Fernández Alvarez, Eur. J. Med. Chem. , 14, 33 (1979).
- (2). J. Plöchl, Ber., 16, 2815 (1883).
- (3). E. Erlenmeyer, Annalen, 275, 1 (1893).
- (4). H. E. Carter, P. Handler y D.B. Melville, J. Biol. Chem. 129, 359 (1939).
- (5). Ibid., J. Biol. Chem. 133, 117 (1940).
- (6). Ibid., J. Biol. Chem. 139, 147 (1941).
- (7). Ibid., J. Biol. Chem. 139, 225 (1941).
- (8). W. Hertz, J. Am. Chem. Soc. 71, 3982 (1949).
- (9). S. Tatsuoka y A. Morimoto, J. Pharm. Sci. 70, 230 (1950).
- (10). S. Larsen y J. Berstein, J. Am. Chem. Soc. 72, 4447 (1950).
- (11). S. Tatsuoka y A. Morimoto, C.A. 45, 1540 (1951), C.A. 45, 1541 (1951).
- (12). R.E. Buckles, R. Filler y L. Hilfman, J. Org. Chem. 17, 233 (1952).
- (13). T.P. Lambooy, J. Am. Chem. Soc. 76, 137 (1954).
- (14). G. Stefanovic y M. Stefanovic, J. Org. Chem. 21, 161 (1956).
- (15). J.L. O'Brien y C. Niemann, J. Am. Chem. Soc., 79, 80 (1957).
- (16). N.K. Kochetkov, E.I. Budovskii, R.M. Khomutov, M. Karpeiski y E.S. Severin, C.A. 55, 12388 (1961).
- (17). E. Galantay, A. Szabo y J. Fried, J. Org. Chem. 28, 98 (1963).
- (18). R. Filler y Y.S. Rao, J. Org. Chem. 27, 1110 (1962).
- (19). K. Brocklehurst, H.S. Price y K. Williamson, Chem. Comm. 884 (1968).

- (20). A.P. Morgenstern, C. Schutij y W.T. Nauta, Chem. Comm. 321 (1969-D).
- (21). R. Filler, "Recent Advances in Oxazolone Chemistry" en Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 4, pág. 75, Ed. A.R. Katritzky y A.J. Boulton, Accad. Press. (1965).
- (22). W.I. Awad, S.M.A.R. Omram y M. Sobhy, J. Org. Chem. 26, 4126 (1961).
- (23). A. Burger y A. Pages, J. Med. Chem. Vol. 9, No.5, 647 (1966).
- (24). S. Penadés Ullate "Inhibidores potenciales de descarboxilasas sobre la síntesis de ácidos l-amino-2-arilciclopropanocarboxílicos y derivados". Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid (1970).
- (25). M. Bernabé, E. Fernández Alvarez y S. Penadés Ullate, An. Quim., 68, 501 (1972).
- (26). M. Bernabé, E. Fernández Alvarez y S. Penadés Ullate, An. Quim. 68, 1005 (1972).
- (27). M. Bernabé, O. Cuevas, E. Fernández Alvarez, S. Penadés y E. Rubio, Rev. Real Acad. Cienc. Exactas Fís. Natur. Madrid 69, 435 (1975).
- (28). a) R. Hernández Perretta "Preparación de ácido l-amino-2-fenil-ciclopropano carboxílico a partir de tiohidantoína". Tesis de Licenciatura. Universidad Complutense de Madrid (1975)
b) M. Bernabé, E. Fernández Alvarez y R. Hernández Perretta. Pendiente de publicación.
- (29). M. Bernabé, O. Cuevas y E. Fernández Alvarez, Synthesis , 191 (1977).

- (30). E. Fernández Alvarez, Anales de la Real Academia de Farmacia. Vol. XLII, No. I, pág. 95 (1976).
- (31). M. L. Martínez, F.H. Cano y S. García-Blanco, Acta Cryst. B34, 593 (1978).
- (32). Olga Cuevas Fernández: "Síntesis de ácidos 1-amino-2-arilciclopropano carboxílico y estudio de su acción sobre Dopa des carboxilasa". Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid (1977).
- (33). D.H. Williams y N.S. Bhacca, Tetrahedron, 21, 2021 (1965).
- (34). J.D. Connolly y R. McCrindle, Chem. y Ind., 379 (1965).
- (35). H. Muxfeldt, J. Behling, G. Grethe y W. Rogalski, J. Am. Chem. Soc. 89, 4991 (1967).
- (36). I. Shahak, Y. Sasson, J. Am. Chem. Soc., 95, 3440-1, — (1973).
- (37). H.L. Vaughn, M.D. Robbins, J. Org. Chem., Vol. 40, — 1187 (1975).
- (38). A. Johnson, Organic Reactions Vol. I, 251 (1942).
- (39). E. Erlenmeyer, Ann. 307, 70 (1899).
- (40). H.T. Clarke, J.R. Johnson y R. Robinson en " The Chemistry of Penicillin ", Ed. Princeton Univ. New Jersey, pág. 730 (1949).
- (41). D.W. Steglich, Fortschritt der Chem. Forschung Org. Chemie , 12, 77-118 (1969).
- (42). E. Baltazzi, Quartely Reviews Chem. Soc., 2, 150 (1955).
- (43). H.E. Carter, Organic Reactions Vol. III, 198 (1946).
- (44). Y.S. Rao, R. Filler, Synthesis, 749 (1975).

- (45). M. Bergman y F. Sternn, Ann. 448, 20 (1926).
- (46). L. Claisen, Ann. 297, 1 (1897).
- (47). H. Behringer y P. Duesberg, Ber. 90, 1398 (1957).
- (48). H. Behringer y P. Duesberg, Ber. 96, 381 (1963).
- (49). P. Karrer y A. Widmer, Helv. Chim. Act. 8, 203 (1925).
- (50). I.L. Finar y D.D. Libman, J. Chem. Soc., 2726 (1949).
- (51). E. Baltazzi y R. Robinson, Chemistry and Industry, p. 191 (1954).
- (52). M. Crawford y W.T. Little, J. Chem. Soc., 729 (1959).
- (53). A. Galat, J. Am. Chem. Soc., 72, 4436 (1950).
- (54). E. Baltazzi y E.A. Davis, Chem. Ind. (London) 929 (1962).
- (55). G.V. Boyd y P.H. Wright, J. Chem. Soc. Perkin I, 909 (1972).
- (56). T. Kaneko, K. Oizumi y H. Katsura, C.A. , 54 , 5485h --- (1960).
- (57). Y.S. Rao, J. Org. Chem., Vol. 41, 722 (1976).
- (58). H.E. Carter y W.C. Risser, J. Biol. Chem. 139, 255 (1941).
- (59). G.W. Kirby, J. Michael, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 115 (1973).
- (60). K. Brocklehurst y K. Williamson, Tetrahedron, 30, 351-364 (1974).
- (61). N. Baumann, M. Sung, E.F. Ullman, J. Am. Chem. Soc. 90, 4157 (1968).
- (62). E.F. Ullman, N. Baumann, J. Am. Chem. Soc. 92, 5892 (1970).
- (63). N. Baumann, Chimia 27, 471 (1973).
- (64). H.E. Carter, C.M. Stevens, J. Biol. Chem. 130, 117 (1940).
- (65). A.G. Brown, T.C. Smale, Chem. Commun. 1489 (1969).

- (66). E. Erlenmeyer, O. Matter, Justus Liebigs Ann. Chem. 337, 271 (1904).
- (67). E. Erlenmeyer, W. Stadlin, Justus Liebigs Ann. Chem. 337, 283 (1904).
- (68). J.S. Buck, R. Baltzly, W.S. Ide, J. Am. Chem. Soc. 60, 1789 (1938).
- (69). G.W. Kirby, J. Michael, S. Narayanaswamy, J. Chem. Soc. Perkin. Trans.I, 203 (1972).
- (70). J.L. O'Brien, C. Niemann, J. Am. Chem. Soc. 72, 5348 (1950).
- (71). A.I. Vogel, en "Practical Organic Chemistry" p. 909 Ed. Longmans Green y Co. (1956).
- (72). E.L. Bennett y E. Hoerger, J. Am. Chem. Soc., 74, 5975 (1952).
- (73). D.A. Bassi, V. Deulofeu y F.A.F. Ortega, J. Am. Chem. Soc. 75, 171 (1953).
- (74). C.N.R. Rao, "Chemical Applications of Infrared Spectroscopy", Academic Press Inc., págs. 147 y 266 (1963).
- (75). H.T. Clarke, J.R. Johnson y R. Robinson en "The Chemistry of Penicillin", Ed. Princeton Univ., N.J. p. 387 (1949).
- (76). H.T. Clarke, J.R. Johnson y R. Robinson en "The Chemistry of Penicillin", Ed. Princeton Univ. N.J. p. 773, 848 (1949).
- (77). J.B. Jepson, A. Lawson y V.D. Lawton, J. Chem. Soc., 1711 (1955).
- (78). G.C. Barrett y J.R. Chapman, Chem. Comm., 325 (1968).
- (79). H. Behringer y J.B. Jepson, Chem. Ber., 85, 138 (1952).
- (80). G.C. Barrett y A.R. Khokhar, J. Chem. Soc. (C) (1969).
- (81). H. Behringer y H.W. Stein, Chem. Ber., 82, 209 (1940).

- (82). S.I. Lurye y L.G. Gatsenko, J. Gen. Chem. USSR, 22, 321 (1952)
- (83). R. Filler y Y.S. Rao, J. Org. Chem., 27, 3730 (1962).
- (84). M. Hauptschein, C.S. Stokes y E.A. Nodiff, J. Am. Chem. Soc. 74, 4005 (1952).
- (85). L.J. Bellamy, "The Infrared Spectra of Complex Molecules", J. Wiley y Sons. Inc., New York, N.Y. (1956).
- (86). H.E. Simmons y R.D. Smith, J. Am. Chem. Soc. 80, 5323 (1958).
- (87). H.E. Simmons y R.D. Smith, J. Am. Chem. Soc. 81, 4256 (1959).
- (88). H. Hoberg, Ann. 656, 1-15 (1962).
- (89). G. Wittig y K. Schwarzenbach, Angew. Chem., 71, 652 (1959).
- (90). J. Furukawa, N. Kawabata y J. Nishimura, Tetrahedron Lett. 3353 (1966).
- (91). J. Furukawa, N. Kawabata y S. Taniguchi, C.A. 72, 11851r, (1970).
- (92). Y. Armond, R. Perrand, J.L. Pierre y P. Arnaud, Bull. Soc. Chim. Fr. 1893 (1965).
- (93). J.M. Conia, Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 7, 570 (1968).
- (94). L.F. Fieser y M. Fieser, en Reagents for Org. Synt. Vol. I, 314-318. Ed. Wiley-Interscience (1967).
- (95). E.J. Corey y M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc., 84, 867 (1962)
- (96). Ibid., 84, 3782 (1962).
- (97). Ibid., 87, 1353 (1965).
- (98). S.R. Landor y N. Punja, J. Chem. Soc. (C), 2495 (1967).
- (99). R. Paulissen, A.J. Hubert y Ph. Teyssie, Tetrahedron Lett. 1465 (1972).
- (100). U. Nende, B. Radüchel, W. Skuballa y H. Vorbrüggen, Tetraha-

- dron Letters, No. 9, 629 (1975).
- (101).R. Huisgen, R. Grashey y J. Sauer, in "The Chemistry of Alkenes" (Ed. S. Patai) Interscience, London, (1964) pág. 739 y siguientes.
- (102).R. Huisgen, J. Org. Chem. 33, 2291 (1968).
- (103).R.A. Firestone, J. Org. Chem. 33, 2285 (1968).
- (104).W.C. Howell, M. Ktenas y J. M. MacDonald, Tetrahedron Lett. 1719 (1964).
- (105).D. Whittaker, en "The Chemistry of diazo groups" (Ed. Patai) Interscience, p. 593 (1978).
- (106).E. Büchner, Ber. Deut. Chem. Ges. 21, 2637 (1888).
- (107).W.I. Awad, A.K. Fateen y M.A. Zyed, Tetrahedron 20, 891 (1964)
- (108).A. Mustafa, W. Asker, A.H. Harhash y A.M. Fleifel, Tetrahedron 21, 2215 (1965).
- (109).A. Pages y A. Burger, J. Med. Chem. 9, 766 (1966).
- (110).G. Slater y A.W. Somerville, Tetrahedron, Vol. 23, 2823 (1967)
- (111).P.S. Wharton y T.I. Bair, J. Org. Chem. 30, 1681 (1965).
- (112).J. Syden-Penne, T. Strzalko y M. Plat, Tetrahedron Letters, 4597 (1965).
- (113).Ibid., Tetrahedron Letters, 3611 (1966).
- (114).J. Seyden-Penne, P. Arnaud, J-L Pierre y M. Plat, Tetrahedron Letters, 3719 (1967).
- (115).D.W. Boykin, A.B. Turner y R.E. Lutz, Tetrahedron Letters, 817, (1967).
- (116).C. Cativiela, E. Meléndez, Synthesis, 832, (1978).
- (117).Jackman y Sternhell "Applications of Nuclear Magnetic Reso-

- nance Spectroscopy in Organic Chemistry", p. 286 (1969).
- (118).H.M. Hutton y T. Schaefer, Can. J. Chem. 40, 875 (1962).
- (119).J.D. Graham y N.T. Rogers., J. Am. Chem. Soc., 84, 2249 (1962).
- (120).K.L. Williamson, C.A. Lanford y C.R. Nicholson, J. Am. Chem. Soc. 86, 762 (1964).
- (121).R.L. Baird y A.A. Aboderin, J. Am. Chem. Soc. 86, 252 (1964).
- (122).N.C. Deno, D. La Vietes, J. Mockus y Ph.C. Scholl, J. Am. Chem. Soc., 90, 6457 (1968).
- (123).F.L. Pyman, J. Chem. Soc., 109, 186 (1916).
- (124).H.B. Gillespie y A.R. Snyder, Org. Synth. Coll. Vol. II, 489 (1943).
- (125).E. Erlenmeyer, Ann. 337, 294 (1904).
- (126).H.D. Dakin, J. Biol. Chem. 9, 151 (1911).
- (127).F. Mauthner, J. Prakt. Chem., 95, 151 (1917).
- (128).R.M. Herbst y D. Shemin, Org. Synth. Coll. Vol. II, 11 (1943)
- (129).A.M. Knowles, A. Lawson, G.V. Boyd y R.A. Newberry, J. Chem. Soc. (C), 598 (1971).
- (130).F. Kurzer y A. Lawson, "Organic Syntheses" Vol. 42, p.100 (1962)
- (131).Gatewood y Johnson, J. Am. Chem. Soc., 50, 2904 (1928).
- (132).E.D. Amstutz y R.R. Myers, Org. Synth. Coll. Vol. II, 462 (1943).
- (133).F. Arndt, Org. Synth. Coll. Vol. II, 165 (1943).
- (134).A. Pages y A. Burger, J. Med. Chem. 10, 435 (1967).
- (135). E.D. Becker y M. Beroza, Tetrahedron Letters, No. 4, -- 157 (1962).

- (136).D. Gagnaire y P. Vottero, Bull. Soc. Chim. France, 2779 (1963).
- (137).F.A.L. Anet y J.M. Muchowski, Chem. and Ind., 81 (1963).
- (138).M.J.S. Dewar y R.C. Fahey, J. Am. Chem. Soc., 85, 2245 (1963)
- (139).L.E. Erickson, J. Am. Chem. Soc. 87, 1867 (1965).
- (140).J.T. Pinhey y S. Sternhell, Aust. J. Chem., 18, 543 (1965).
- (141).J.E. Blackwood, C.L. Gladys, K.L. Loening, A.E. Petrarca, J.E. Rush, J. Am. Chem. Soc., 90, 509 (1968).
- (142).D. Peretti, T. Strzalko-Bottin, J. Seyden-Penne, Bull. Soc. Chim. France, 2925 (1974).
- (143).S. Castellano y A.A. Bothner-By, J. Chem. Phys. 41, 3863 (1964).
- (144).C. Foces-Foces, F.H. Cano y S. García-Blanco, J. of Chrys tal and Mol. Structure, 8, 309-316 (1979).

